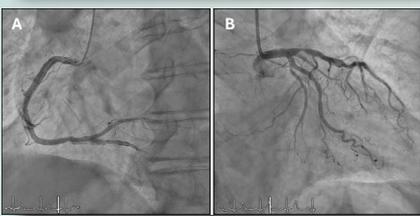
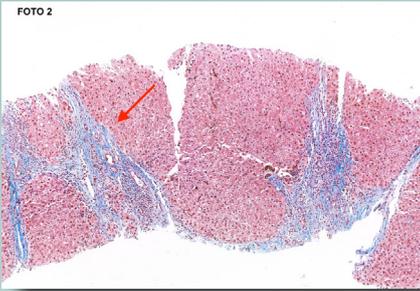


Editorial

Inteligencia artificial en medicina	109
<i>Francisco Miralles-Linares</i>	

Casos clínicos

Detrás de los movimientos	111	Leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente: un fenotipo intermedio en relación a una mutación heterocigota en EIF2B2	134
<i>Leire Toscano-Ruiz, Ignacio Cattoni-Rojas</i>		<i>Belén Quintanilla-Carrillo, Roberto Pertusa-Mataix, José Salvador García-Morillo</i>	
Miopatía por interacción de ciclosporina, atorvastatina y verapamilo	114	Ictus isquémico por endocarditis trombótica no bacteriana	137
<i>Olga González-Angulo, Josefa Andrea Aguilar-García, María Inés Fernández-Canedo</i>		<i>Eduardo Castiñeira-Córcoles, Sandra Lamrani-Castellanos</i>	
Hepatopatía crónica <i>immune-like</i> por imatinib	117	Mucho cuidado si ves aparecer la «aleta de tiburón»	140
<i>Víctor Blázquez-Ávila, Laura Rodríguez-Martín, María Concepción Álvarez-Cañás, Natalia de las Heras-Rodríguez</i>		<i>Emilio Blanco-López, Ignacio Sánchez-Pérez, Alfonso Freites-Esteves, Giulio D'Ascoli, Laura Esteban-Lucía</i>	
Síndrome de Ekbon como manifestación de una colicistitis xantogranulomatosa	120	«Cristales verdes de la muerte»: un hallazgo poco común en la puerta de Urgencias	143
<i>Javier Moreno-Díaz, Ester Artajona-Rodrigo, María José Arche-Banzo, Clara Jaqués-Andrés, Daniel Pérez-Tausía, Jorge Escartín-Valderrama, Raquel Morellón-Baquera</i>		<i>Paloma Fernández-Martín, Ramiro Antonio Torrado-Carrión, Marta García-Corbaldán</i>	
¿Son los corticoides inhalados una posible causa de síndrome de Cushing?	123	La afectación aórtica complicada existe en la enfermedad de Pompe de inicio tardío. ¿Debemos tratarla?	147
<i>Ana Prieto-Álvarez, José Manuel Machín-Lázaro, Raúl Piedra-Castro, María Blanco-Crespo</i>		<i>Roberto Pertusa-Mataix, Manuel Garrido-Montes, José Salvador García-Morillo</i>	
Endometriosis del canal de Nuck: una rara causa de tumoración inguinal	127	Neuromielitis óptica en un varón sin factores predisponentes	150
<i>Olaya Huergo-Fernández, Candela González-San Narciso, Jorge de Luis-Yanes, Juan Carlos Cano-Ballesteros</i>		<i>Jorge Hernández-Navas, Luis Dulcey-Sarmiento, Jaime Gómez-Ayala, Juan Therán-Leon, Valentina Ochoa-Castellanos</i>	
Hepatitis autoinmune inducida por drogas: asociación con nitrofurantoína	130	Tormenta tiroidea precipitada por administración de contrastes yodados en paciente con tirotoxicosis tipo II por toma de amiodarona	153
<i>Raúl Fabrizio Manchamé-Moreno, Christyan Arturo Borrayo-Alvarado</i>		<i>Luis María Guerrero-Pita, Andrés González-Macía, Constantino Lozano-Quintero, Enrique López-Herrero</i>	



Inteligencia artificial en medicina

En los tiempos que corren me parece que no debo, o no debería, tener que perder mucho espacio de este artículo en convencer a los lectores sobre la necesidad de integrar la inteligencia artificial (IA) en nuestra actividad profesional. Entiendo que está fuera de toda duda el valor que aporta este nuevo paradigma de conocimiento y que no podemos dar la espalda a la evolución de los tiempos. Solemos argumentar la inquietud que nos genera no conocer que hay dentro de su caja negra. Quizás pueda ayudarnos a rebajar el nivel de estrés hacer un *insight* y preguntarnos cuánto sabemos del proceso humano de pensamiento.

Entendemos algo sobre el flujo de información entre las diferentes áreas anatómicas cerebrales, pero ¿conocemos realmente cómo se almacenan físicamente nuestros recuerdos? ¿sabemos por qué algunos recientes se borran, pero perduran otros antiguos? ¿cómo se almacenan las imágenes? Estas y otras muchas cuestiones me parece que carecen de una respuesta clara tras más de 2000 años de estudio¹. Sin embargo, damos por aceptado que nuestra forma de pensar es más objetiva y lo consideramos el *gold standard* al referirnos a desarrollos inteligentes. Asumimos con demasiada frecuencia que nuestro pensamiento humano aporta muchos matices inalcanzables para otros modelos y en no pocas ocasiones, como describe el premio nobel Richard Thaler, lo que aportamos es ruido².

No es objeto de este artículo describir de forma pormenorizada las diferentes áreas que abarca la inteligencia artificial, pero el desarrollo de estas ha permitido mejoras en diferentes campos de la medicina.

A pesar de las incógnitas sobre el funcionamiento interno de los algoritmos de la IA, su capacidad para procesar y analizar grandes volúmenes de datos está revolucionando la medicina. Herramientas como el *big data* nos permiten convertir esta aparente opacidad en beneficios concretos para la práctica clínica. Su capacidad para analizar datos nos puede ayudar en la búsqueda de relaciones hasta ahora desconocidas que puedan generar modelos predictivos³. Permite identificar patrones ocultos que podrían abrir nuevas posibilidades para la medicina en beneficio de los pacientes, de los profesionales y del sistema.

Además de su capacidad para descubrir patrones clínicos y generar modelos predictivos, la IA también está demostrando ser una aliada clave en simplificar procesos administrativos que, aunque esenciales, consumen un tiempo valioso de los profesionales⁴. Dedicamos demasiado tiempo a labores no asistenciales que son fácilmente asumibles por herramientas computacionales. Como ejemplo nos podemos basar en alguna de las múltiples aplicaciones que transcriben la conversación con el paciente a la historia clínica. Esto no solo agiliza la realización de informes sino que etiqueta la información facilitando su agrupamiento enfocado a la investigación o estudios epidemiológicos. En centros

en los que se han implantado estos sistemas ha mejorado la satisfacción del profesional. Aunque es pronto para su evaluación, es posible que ayude a la disminución de la tasa de *burnout* entre profesionales lastrados por demasiada actividad burocrática. Además, puede ayudar a reducir el coste de la atención sanitaria haciendo el sistema más sostenible.

Mientras estas herramientas alivian la carga burocrática, otro avance significativo de la IA está ocurriendo en el análisis de información visual, un componente esencial en múltiples especialidades médicas. A diario valoramos imágenes de radiología o anatomía patológica, interpretamos electrocardiogramas, electroencefalogramas, espirometrías, lesiones cutáneas y heridas quirúrgicas entre otras. Gracias a modelos de *machine learning* y a redes neuronales los sistemas de IA ofrecen resultados sorprendentes en su análisis⁵. En un trabajo británico⁶ la utilización de un sistema de IA para interpretar mamografías consiguió una reducción de falsos positivos y falsos negativos del 5,7% y el 9,4% respectivamente. También la IA fue mejor en la detección de cáncer de mama en estadios más precoces en comparación con los radiólogos, 90% frente al 78% de los clínicos⁷. Modelos de *software* entrenados en imagen mejoran la precisión para lesiones compatibles con melanoma en comparación con dermatólogos expertos⁸.

Estos avances no solo optimizan diagnósticos, sino que también plantean preguntas fundamentales sobre la evolución de nuestras especialidades. ¿Cómo debería adaptarse el rol del médico para maximizar esta colaboración entre humanos y máquinas? Quizás próximamente el modelo de asistencia haya que replantearlo y sea más eficaz que las imágenes sean interpretadas por un *software* y el especialista sea el responsable de integrar esta información con su conocimiento clínico para tomar decisiones con el paciente. Basta observar cómo este camino hace años lo comenzaron a recorrer los oftalmólogos y no por ello han sido sustituidos por un robot.

Hasta hace muy poco tiempo la IA estaba sólo al alcance de grandes corporaciones. La comunicación con el sistema era muy dependiente de técnicos por su complejidad. Esto generaba un vacío entre el desarrollo informático y la necesidad asistencial. El clínico, en el mejor de los casos, era un mero, aunque necesario, suministrador de sugerencias. En noviembre de 2022 apareció en el mercado un nuevo concepto de inteligencia artificial que ha venido a llamarse IA generativa. Ello ha supuesto realmente una revolución⁹. El éxito no ha surgido por haber construido un modelo más comprensible sino por hacerlo más cercano a través del lenguaje habitual. Su aprendizaje continuo y el incremento de funcionalidades lo está convirtiendo en una herramienta cada vez más poderosa. Somos directamente nosotros, sin intermediarios, los que interactuamos con el sistema. No es necesario atesorar grandes conocimientos informáticos para realizar tareas complejas.

Trabajar con este nuevo modelo de IA sólo requiere unos conceptos básicos y tiempo de práctica. La interacción genera una doble mejora continua ya que tanto el usuario como el modelo informático aprenden durante la misma. Personalmente, sin disponer de conocimientos informáticos, he colaborado en el desarrollo de modelos que abarcan diferentes áreas. Asistentes para la adecuación antibiótica, triaje en urgencias, ayuda en la toma de decisiones para clínicos, análisis de decisiones para gestores sanitarios, revisión de informes de alta, mejora en los textos para pacientes, revisión de artículos, herramientas de conocimiento por patologías o especialidades, son algunos de los ejemplos. La facilidad de comunicación y la operatividad con la que nos ofrece soluciones hace que el límite de su utilidad esté en nuestra capacidad para idear proyectos.

Sin embargo, como ocurre con toda innovación, la aparición de estas herramientas plantea nuevos retos. Aspectos como la equidad, la privacidad de los datos y las implicaciones éticas exigen nuestra atención constante para garantizar un uso responsable. Algunos de ellos van corrigiéndose en las actualizaciones continuas del *software*, pero una parte también es imputable a nuestro proceder. Es muy importante remarcar que la IA generativa en el ámbito asistencial es una herramienta de ayuda al profesional. Como tal herramienta

nos facilita el trabajo, pero es responsabilidad del usuario utilizarla de forma adecuada y revisar la información que ofrece.

El futuro de la medicina interna, potenciado por la inteligencia artificial, es apasionante. Las herramientas de IA pueden redefinir nuestras competencias y expandir nuestro conocimiento. Es importante nuestra implicación activa en su desarrollo y la implementación en el ámbito clínico. Si no somos nosotros quienes liderarán este proceso, otros lo harán, con el riesgo de que las soluciones creadas no se ajusten plenamente a las necesidades reales de nuestra práctica clínica. Debemos huir de reticencias excesivas y aceptar con mentalidad abierta que estas tecnologías son no solo necesarias, sino beneficiosas. Pretender frenar su avance sería como intentar ponerle puertas al campo. Por el contrario, abrazar la IA como aliada nos permitirá avanzar hacia una medicina más eficiente, personalizada y centrada en el paciente.

La IA no solo está transformando cómo trabajamos, sino también qué significa ser médico en el siglo XXI. Aceptarla como una herramienta aliada, y no como una amenaza, será crucial para avanzar hacia una medicina más eficiente, personalizada y centrada en el paciente¹⁰.

Francisco Miralles-Linares 

Servicio de Medicina Interna, Hospital Vithas Xanit Internacional, Benalmádena, Málaga, España

Citar como: Miralles-Linares F. Inteligencia artificial en medicina. *Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI)*. 2024 (diciembre); 9(3): 110-110. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a1>.

Cite this as: Miralles-Linares F. *Artificial intelligence in medicine*. *Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI)*. 2024 (December); 9(3): 110-110. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a1>.

Autor para correspondencia: Francisco Miralles-Linares. miralles.paco@gmail.com

Bibliografía

1. Bruner E. La evolución del cerebro humano: un viaje entre fósiles y primates. *Shackleton Discovery*. 2023.
2. Kahneman D, Sibony O, Sunstein CR. Ruido: Un fallo en el juicio humano. Penguin Random House Grupo Editorial. 2021.
3. Venkatesh R, Balasubramanian C, Kaliappan M. Development of big data predictive analytics model for disease prediction using machine learning technique. *J Med Syst*. 2019; 43: 272. doi: <https://doi.org/10.1007/s10916-019-1398-y> (último acceso nov. 2024).
4. Spear J, Ehrenfeld JM, Miller BJ. Applications of artificial intelligence in health care delivery. *J Med Syst*. 2023; 47(1): 121. doi: <https://doi.org/10.1007/s10916-023-02018-y> (último acceso nov. 2024).
5. Rajpurkar P, Lungren MP. The current and future state of AI interpretation of medical images. *N Engl J Med*. 2023; 388(21): 1981-1990. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2301725> (último acceso nov. 2024).
6. McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, Godwin J, Antropova N, Ashrafi H, et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature*. 2020; 577(7788): 89-94. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1799-6> (último acceso nov. 2024).
7. Kim H-E, Kim HH, Han B-K, Kim KH, Han K, Nam H, et al. Changes in cancer detection and false-positive recall in mammography using artificial intelligence: a retrospective, multireader study. *Lancet Digit Health*. 2020; 2(3): e138-e148. doi: [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30003-0](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30003-0) (último acceso nov. 2024).
8. Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R, Toberer F, Buhl T, Blum A, et al. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol*. 2018; 29(8): 1836-1842. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy166> (último acceso nov. 2024).
9. Haug CJ, Drazin JM. Artificial intelligence and machine learning in clinical medicine. *N Engl J Med*. 2023; 388(13): 1201-1208. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2302038> (último acceso nov. 2024).
10. Morcillo Serra C, González Romero JL. New digital healthcare technologies. *Med Clin (Barc)*. 2020; 154(7): 257-259. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.07.004> (último acceso nov. 2024).

Detrás de los movimientos

Leire Toscano-Ruiz^{ID}, Ignacio Cattoni-Rojas^{ID}

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

Recibido: 31/01/2024

Aceptado: 14/08/2024

En línea: 31/12/2024

Citar como: Toscano-Ruiz L, Cattoni-Rojas I. Detrás de los movimientos. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (diciembre); 9(3): 111-113. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a2>.

Cite this as: Toscano-Ruiz L, Cattoni-Rojas I. *Behind the movements*. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (December); 9(3): 111-113. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a2>.

Autor para correspondencia: Ignacio Cattoni-Rojas. nachocatt9891@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Hiperglucemia
- ▷ Corea
- ▷ Movimientos
- ▷ Hiperosmolaridad

Resumen

Se presenta el caso de un hombre de 90 años, diabético tipo 2 que ingresó por infección respiratoria. Había presentado descompensaciones hiperglucémicas hiperosmolares (glucemia 500 mg/dL) las semanas previas en el seno de infecciones respiratorias de repetición. Durante la exploración se observaron movimientos involuntarios irregulares, repetitivos y breves que afectaban a extremidad superior izquierda proximal, diagnosticándose de síndrome hemichoreico izquierdo. Tras descartar causa farmacológica y vascular, se confirmó mediante historia clínica y resonancia magnética hemichorea de síndrome de hiperglucemia hiperosmolar no cetósica (SHH). Tras hidratación, insulino terapia bolo-basal y tratamiento anticinetósico hubo mejoría sintomática parcial, aunque con episodios de trastorno motor hiperkinético residual.

Keywords

- ▷ Hyperglycemia
- ▷ Chorea
- ▷ Movements
- ▷ Hyperosmolarity

Abstract

The case involves a 90-year-old man with type 2 diabetes who was admitted for a respiratory infection. He had experienced hyperosmolar hyperglycemic decompensations (blood glucose 500 mg/dL) in the weeks prior and in the context of recurrent respiratory infections. During the examination, irregular, repetitive and brief involuntary movements affecting the proximal left upper limb were observed, leading to a diagnosis of left hemichorea syndrome. After ruling out pharmacological and vascular causes, hemichorea due to nonketotic hyperosmolar hyperglycemia syndrome (HHS) was confirmed through clinical history and magnetic resonance imaging. Following hydration, bolus-basal insulin therapy and anticholinergic treatment, partial symptomatic improvement was noted, although residual hyperkinetic motor disorder episodes persisted.

Puntos destacados

- ▷ Existen otras manifestaciones de hiperglucemia que hasta ahora no son tan conocidas.
- ▷ Ante un paciente con debut de clínica neurológica no debemos olvidar realizar un despistaje de enfermedades endocrinas (hormonas tiroideas, diabetes, enfermedades de glándulas paratiroides...).

Introducción

La patología del sistema extrapiramidal (corea, balismo, atetosis) expone un amplio abanico de presentaciones clínicas y etiologías siendo la más frecuente la farmacológica (agonistas dopaminérgicos, antipsicóticos, anticolinérgicos), vascular secundario a ictus isquémico o hemorrágico en ganglios de la base (afectación contralateral a la lesión) o idiopática (corea senil). No menos estudiada pero sí infrecuente es la afectación metabólica tóxica de los núcleos estriados por uremia o hiperglucemia mantenida, dando lugar a trastornos motores hiperkinéticos. Por ello, el despistaje de enfermedades metabólicas y endocrinas es crucial ante síntomas del sistema nervioso central.

Caso clínico

Antecedentes

Se presenta el caso de un paciente de 90 años, sin alergias conocidas, exfumador de medio paquete al día. Hipertenso de muy larga data (enalapril 5 mg/24 h), dislipémico (atorvastatina 40 mg/24 h) y diabético tipo 2 con objetivo laxo de Hb1ac dada su situación basal (Hb1ac 7,4%). Realizaba tratamiento con linagliptina 5 mg cada 24 horas e insulino terapia basal (insulina glargina 100 10 UI noche subcutánea).

Además, presentaba afectación de órgano diana: cardiopatía isquémica crónica revascularizada con fracción de eyección preservada (bisoprolol 2,5 mg/12 horas y furosemida 40 mg al día) y síndrome cardiorenal tipo II (enfermedad renal crónica G3b). Dependiente para actividades básicas de la vida diaria con Barthel de 25 puntos e importante deterioro cognitivo previo no estudiado. Buena adherencia terapéutica, mediada por familiares.

Enfermedad actual

Presentaba tos, disnea, febrícula y aumento de expectoración en los últimos días. Había tenido dos infecciones respiratorias virales las semanas previas, tratadas con broncodilatadores y corticoterapia en pauta corta. Por este motivo, había tenido glucemias de hasta 500 mg/dL en domicilio las semanas previas, con correcciones de insulina por su médico de Atención Primaria.

Se encontraba afebril y sin semiología urinaria ni gastrointestinal. Tenía prurito desde hacía meses, tratándose con dos ciclos de permetrina (sospecha de escabiosis) sin éxito.

Además, siendo esta una clínica larvada y progresiva la cual había pasado desapercibida en los primeros meses (los familiares lo atribuyeron a síndrome ansioso), en los últimos dos meses su hijo había referido una continuada agitación psicomotriz con movimientos descoordinados de miembros, especialmente en hemisfero izquierdo.

Llamaba la atención que esta clínica neurológica, dada su presentación insidiosa, se hubiera infravalorado, haciendo hincapié en otros síntomas más comunes.

Exploración física

Neurológicamente destacaba la ausencia de afectación del nivel consciencia ni focalidad neurológica vascular. Se objetivaban movimientos involuntarios en hemisfero izquierdo de gran amplitud, focalizados en musculatura proximal y sin modificación con maniobras distractoras. Resto de exploración con signos de insuficiencia respiratoria aguda leve, crepitantes basales derechos, y escoriaciones generalizadas secundarias a rascado.

Pruebas complementarias

En primer lugar, analíticamente destacaba una anemia normocítica normocrómica de 9,6 g/dL con el resto de series normales y función renal estable (FGe 40 mL/min/1,73 m²). PCR 105 mg/L. Iones normales. Gasometría venosa sin alteraciones. Proteinograma compatible con trastorno inflamatorio importante. Serología de sífilis y VIH ambas con resultado negativo. Hormonas tiroideas, vitamina B12 y fólico con valores en rango dentro de la normalidad. Glucemia de 192 mg/dL con HbA1c de 7,4%. Orina sin cetonas y láctico normal. La radiografía de tórax evidenciaba una condensación basal derecha.



Figura 1. RMN. Hiperintensidad T1 en núcleo lenticular derecho. Puede confundirse con afectación macrovascular.

Se realizó TC cráneo, que mostró atrofia cerebral corticosubcortical marcada. Se realizó electroencefalograma que evidenció lentificación de la actividad de base y descarga de ondas delta rítmicas e intermitentes en regiones frontales que pudieran estar en asociación con encefalopatías tóxico-metabólicas o afecciones cerebrovasculares, sin anomalías epileptiformes. Posteriormente, la RM de cráneo confirmó el diagnóstico, tal y como se aprecia en la **figura 1** y su descripción.

Evolución y diagnóstico

Como primer juicio clínico se calificó el cuadro como síndrome hemisférico de etiología desconocida, por lo que se procedió a control de dicho trastorno motor con tetrabenazina 12,5 mg/24 h + risperidona 0,5 mg/12 h, con buena respuesta inmediata.

Como primeras opciones al cuadro extrapiramidal nos planteamos un cuadro vascular (hemorragia o ictus lacunares en núcleos de la base) dados los factores de riesgo cardiovascular. En segundo lugar, un cuadro tóxico secundario a uremia por ERC (prurito como síntoma de uremia) o por hiperglucemia no cetósica presentada en domicilio las semanas previas. Se descartó causa farmacológica (no tomaba antipsicóticos ni dopaminérgicos).

Finalmente, la RM craneal descartó la presencia de lesión isquémica aguda objetivándose hiperintensidad T1 en núcleo lenticular derecho e hipointensidad en T2 en núcleo caudado izquierdo y afectación simétrica de putámenes, lo que sugería afectación tóxica por hiperglucemia no cetósica.

En el diagnóstico diferencial se consideraron también las infecciones del sistema nervioso central (SNC) y los síndromes paraneoplásicos, dada la condición de fumador del paciente y la presencia de neumonía, aunque sin otras manifestaciones clínicas relevantes. No fue necesario realizar una punción lumbar, ya que existía una causa más probable que explicaba el trastorno, además de observarse una mejoría tras el tratamiento específico. Finalmente, en caso de que las pruebas hubiesen arrojado resultados negativos, habría sido necesario descartar causas autoinmunes, como las vasculitis del anciano. En pacientes de mediana edad es fundamental realizar una anamnesis detallada sobre antecedentes familiares para descartar causas hereditarias, como la enfermedad de Huntington, entre otras.

Desde el punto de vista terapéutico, se mantuvo tratamiento antidiabético con linagliptina 5 mg al día e insulino terapia basal, pues el objetivo Hb1ac en este paciente por comorbilidad y fragilidad severa se situaba entre 7-8%.

Los precipitantes (infecciones respiratorias y corticoterapia) provocaron descompensación hiperglucémica no cetósica, que, mantenida en el tiempo, ocasionó el cuadro que tratamos.

Conclusión

La estriopatía diabética o corea por hiperglucemia no cetósica se trata de una entidad de baja incidencia (1/100.000) e infradiagnosticada. El 71% de los casos reportados en la literatura corresponden a mujeres asiáticas. La mayoría presentan afectación unilateral, y solo un 10% bilateral. Se manifiesta principalmente en miembros superiores y su curso puede ser abrupto o insidioso y progresivo, como en el caso relatado.

Se trata de una entidad benigna pero que puede limitar la funcionalidad del paciente. Su tratamiento se basa en la hidratación intensiva y corrección de la hiperglucemia, así como tratamiento sintomático con fármacos anticoreicos (tetrabenazina, haloperidol o tiaprida). El cuadro puede remitir en semanas o meses (mediana de 6 meses), pero en ocasiones, es irreversible y precisa de tratamiento sintomático crónico.

En conclusión, es preciso el conocimiento de esta entidad y una alta sospecha clínica pues puede confundirse con hemorragias intracraneales sobre ganglios basales en las pruebas de imagen (TC y RM), lo que modificaría el tratamiento de manera sustancial.

Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso.

Bibliografía

1. Arecco A, Ottaviani S, Boschetti M, Renzetti P, Marinelli L. Diabetic striatopathy: an updated overview of current knowledge and future perspectives. *J Endocrinol Invest.* 2024; 47(1): 1-15. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02166-5> (último acceso oct. 2024).
2. Das L, Pal R, Dutta P, Bhansali A. "Diabetic striatopathy" and ketoacidosis: report of two cases and review of literature. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017; 128: 1-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.008> (último acceso oct. 2024).
3. Tung CS, Guo YC, Lai CL, Liou LM. Irreversible striatal neuroimaging abnormalities secondary to prolonged, uncontrolled diabetes mellitus in the setting of progressive focal neurological symptoms. *Neurol Sci.* 2010; 31(1): 57-60. doi: <https://doi.org/10.1007/s10072-009-0127-6> (último acceso oct. 2024).
4. Wang W, Tang X, Feng H, Sun F, Liu L, Rajah GB, Yu F. Clinical manifestation of non-ketotic hyperglycemia chorea: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(22): e19801. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019801> (último acceso oct. 2024).
5. Sawamura T, Karashima S, Kawahara H, Yoneda T. Abnormal findings in the basal ganglia: a diagnostic clue for patients with diabetic striatopathy. *BMJ Case Rep.* 2023; 16(3): e254928. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2023-254928> (último acceso oct. 2024).

Miopatía por interacción de ciclosporina, atorvastatina y verapamilo

Olga González-Angulo¹, Josefa Andrea Aguilar-García², María Inés Fernández-Canedo¹

¹Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

²Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

Recibido: 06/03/2024

Aceptado: 19/09/2024

En línea: 31/12/2024

Citar como: González-Angulo O, Aguilar-García JA, Fernández-Canedo MI. Miopatía por interacción de ciclosporina, atorvastatina y verapamilo. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (diciembre); 9(3): 114-116. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a3>.

Cite this as: González-Angulo O, Aguilar-García JA, Fernández-Canedo MI. Myopathy due to interaction of cyclosporine, atorvastatin and verapamil. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (December); 9(3): 114-116. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a3>.

Autora para correspondencia: Olga González-Angulo. olgagonzalezangulo1@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Ciclosporina
- ▷ Atorvastatina
- ▷ Verapamilo
- ▷ Miopatía

Resumen

Se ha descrito un aumento de toxicidad muscular cuando se administra de forma concomitante ciclosporina con otros fármacos que interactúan con enzimas del complejo citocromo P450 3A4 (CYP3A4), tales como atorvastatina y verapamilo. Esto se debe a su metabolización compartida por este complejo enzimático. Una prescripción consciente y teniendo en cuenta posibles interacciones puede evitar la destrucción muscular y el riesgo de insuficiencia renal. Presentamos el caso de un varón que desarrolló una miopatía secundaria al tratamiento concomitante con ciclosporina, atorvastatina y verapamilo.

Keywords

- ▷ Cyclosporine
- ▷ Atorvastatin
- ▷ Verapamil
- ▷ Myopathy

Abstract

It has been described a higher muscle toxicity when cyclosporine is used mixed with other drugs that interact with enzymes from cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), such as atorvastatin or verapamil. It is due to their shared metabolism by these enzymes. A conscious prescription of drugs and keeping in mind that possible interactions may occur, make it possible to avoid muscle destruction and acute renal failure risk. We introduce the case of a man who developed myopathy due to treatment with cyclosporine, atorvastatin and verapamil.

Puntos destacados

- ▷ Hay que destacar la posibilidad de interacciones graves entre ciclosporina y otros fármacos de uso común.
- ▷ Estar atentos a esta sintomatología permite una prescripción adecuada y consciente de las posibles complicaciones.

Introducción

La ciclosporina A es un fármaco inmunosupresor utilizado en variadas patologías, entre ellas enfermedades cutáneas como el pioderma gangrenoso. Este es metabolizado por enzimas del complejo CYP3A4, como otros muchos fármacos de amplia indicación. Asimismo, esta metabolización compartida con otros fármacos tales como atorvastatina o verapamilo produce interacciones farmacocinéticas que aumentan la probabilidad de toxicidad^{1,2}.

Se ha descrito que las estatinas metabolizadas fundamentalmente por CYP3A4 (como atorvastatina, lovastatina o simvastatina) tienden a incrementar los niveles plasmáticos de ciclosporina A^{1,3}. Por otra parte, la ciclosporina también aumenta los niveles de estatinas en plasma.

Caso clínico

Antecedentes

Varón de 71 años, sin alergias medicamentosas y sin hábitos tóxicos. Como antecedentes presentaba hipertensión arterial esencial, diabetes mellitus tipo 2 insulinodependiente, cardiopatía hipertensiva y fibrilación auricular permanente.

Desde hacía 9 años estaba en seguimiento por Dermatología, por pioderma gangrenoso recidivante (pierna izquierda, inguinal izquierdo y derecho) con múltiples tratamientos recibidos (triamcinolona 50% intralesional, infliximab 5 mg/kg y cámara hiperbárica); siendo el último ciclosporina 150 mg/día desde hacía 2 semanas y prednisona 20 mg/día.

Otros tratamientos que tomaba eran: metformina 1000 mg/12 h, sema-glutida 1 mg/semana, insulina lispro, insulina aspart, apixaban 5 mg/12 h, atorvastatina-ezetimiba 40 mg-10 mg/24 h desde hacía 5 años, olmesartán-hidroclorotiazida 40 mg-25 mg/24 h, verapamilo 240 mg/24 h desde hacía 5 años, doxazosina 4 mg/24 h y omeprazol 20 mg/24 h.

Enfermedad actual

Fue remitido a Urgencias por objetivarse en analítica sanguínea un valor de creatinquinasa (CPK) de 6360 U/L (24 – 195). Ingresó en Medicina Interna para tratamiento y estudio.

Como antecedente reciente, en el mes anterior había tenido un ingreso hospitalario por recidiva del pioderma gangrenoso a nivel inguinal derecho con abscesificación, que requirió nueva pauta de corticoides a dosis 1 mg/kg/día y subida de la dosis habitual de ciclosporina a 150 mg/12 horas.

En anamnesis dirigida refería mayor astenia de la habitual en las dos semanas previas, dificultad para subir escalones por debilidad proximal en miembros inferiores (MMII), sin dolor asociado; y orina muy oscura. Negaba afectación de miembros superiores (MMSS), fiebre, pérdida de peso, clínica respiratoria, problemas deglutorios u otra clínica cutánea.

Exploración física

El paciente se encontraba afebril, tensión arterial 107/65 mmHg, frecuencia cardiaca de 85 lpm, saturación basal de 99%, buen estado general, consciente y orientado, bien hidratado y perfundido. Medía 175 cm de altura, y pesaba 90 kg. Sin adenopatías periféricas. Auscultación cardiopulmonar y abdomen sin hallazgos de interés. Cicatriz extensa inguinal izquierda y una lesión activa de pioderma inguinal derecho sin signos de infección. Edemas bilaterales blandos con fovea en MMII. Fuerza conservada en MMSS y disminución de fuerza en MMII de predominio proximal (3/5 en la escala de valoración de fuerza muscular de la MRC. **Tabla 1** [4]) con dificultad para levantarse de la silla sin ayuda de MMSS, sin atrofia muscular ni fasciculaciones, y resto de exploración neurológica sin hallazgos de interés.

Grado	Afectación muscular
0	Ausencia de contracción
1	Mínima contracción sin movimiento
2	Movimiento activo sin gravedad
3	Movimiento activo contra gravedad y sin resistencia
4	Movimiento activo contra gravedad y resistencia
5	Fuerza normal

Tabla 1. Escala de valoración de fuerza muscular de *Medical Research Council*.

Pruebas complementarias

Analítica al ingreso: hemograma sin alteraciones, VSG 15 mm/h (0-20), urea 77 mg/dL (10-50), creatinina 1,39 mg/dL (0,73-1,18), CDK-EPI 51 mL/min (Sup. 60), ácido úrico 6,4 mg/dL (3,4-7), GOT 189 U/L (5-40), GPT 207 U/L (5-40), GGT 30 U/L (7-50), FA 27 U/L (43-115), CPK 6965 U/L (24-195), perfil lipídico normal, PCR 13 mg/L (0-5), factor reumatoide negativo, vitamina B₁₂ normal, TSH 2,6 (0,4-4,5), inmunoglobulinas normales, factores del complemento normales, beta-2-microglobulina normal. En orina ratio proteína/creatinina 2488 mg/g (20-200), albúmina/creatinina 124 mg/g (1-30). Marcadores tumorales negativos. Anticuerpos ANAs negativos, antisintetasa (Ro-52, OJ, EJ, PL-12, PL-7, SRP, Jo-1, PM75, PM100, Ku, SAE-1, NXP2, MDA5, TIF1, Mi-2b y Mi-2a) negativos, anti-HMG-CoA reductasa negativos, ANCA negativos, ECA normal.

Estudio farmacocinético: Niveles de ciclosporina A tras 24 horas de la última dosis de 155 ng/mL, en el límite superior del intervalo terapéutico generalmente recomendado en mantenimiento (75-150 ng/mL). Con la pauta que seguía el paciente (100 mg por la mañana y 50 mg por la noche), se estiman valles en torno a 120 ng/dL, dentro del intervalo terapéutico recomendado.

Radiografía de tórax sin alteraciones y electrocardiograma con fibrilación auricular con respuesta ventricular conservada.

Evolución

Durante el ingreso durante 2 semanas se instauró tratamiento con sueroterapia con mejoría progresiva de los valores de CPK sin llegar a la normalización total (320 U/L) y restablecimiento de la creatinina hasta valores basales. Tras revisar medicación se decidió suspender ciclosporina, atorvastatina y verapamilo por la interacción descrita entre ellos.

Durante el seguimiento posterior de 2 años el paciente no volvió a presentar clínica miopática, y se decidió reintroducción de atorvastatina 40 mg/24 h y verapamilo 240 mg/24 h, así como inicio de tratamiento con adalimumab con 80 mg como dosis de inducción y posteriormente 40 mg cada 7 días. Hubo un buen control del pioderma gangrenoso en los 6 años siguientes, sin reaparición de clínica miopática.

Diagnóstico

Miopatía proximal de miembros inferiores debida a tratamiento concomitante de ciclosporina con atorvastatina y verapamilo, con consecuente rabdomiolisis y por ello insuficiencia renal aguda moderada.

Discusión y conclusiones

La ciclosporina A es un medicamento con metabolismo hepático, en su mayoría a través de enzimas del complejo citocromo P450 3A4 (CYP3A4), además de actuar como inhibidor de este citocromo. Hay evidencias que demuestran que la coadministración de ciclosporina con otros medicamentos metabolizados vía CYP3A4, como atorvastatina o verapamilo, puede producir interacciones potencialmente graves^{1-3,5}. Estudios farmacocinéticos más recientes sugieren la participación de otras vías metabólicas minoritarias sobre las que también podría haber un efecto de interacción, como el transportador glicoproteína P a nivel intestinal y otros polipéptidos transportadores de aniones orgánicos, sobre todo en el caso de interacción atorvastatina-ciclosporina^{3,5,6}.

La atorvastatina es un fármaco sustrato de CYP3A4. La exposición sistémica a estatinas y sus metabolitos está aumentada en unas 6 veces cuando se coadministra con ciclosporina. Esta interacción ha sido atribuida a un efecto competitivo inhibitorio de ciclosporina sobre la metabolización de atorvastatina vía CYP3A4³. Esto conlleva un aumento de atorvastatina en sangre y tejido muscular, con la consecuente mayor inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa y aumento de la toxicidad muscular. Hay evidencias de que la fluvastatina y la pravastatina son las estatinas más seguras en pacientes trasplantados que toman ciclosporina⁷. Por otro lado, la farmacogenética es una disciplina de la que cada vez se conoce más. El SLCO1B1 es un transportador de aniones orgánicos de la familia 1B1/OATP1B1 o OATP-C presente en la membrana celular de los hepatocitos que facilita la captación hepática de todas las estatinas. Una función disminuida heredada genéticamente o bien debido a fármacos que la inhiben puede aumentar la concentración de estatinas en sangre, y por tanto, aumentar los síntomas musculares por toxicidad⁶.

El verapamilo es un fármaco inhibidor de CYP3A4, por lo que una interacción por inhibición competitiva sobre ciclosporina podría explicar los niveles aumentados de esta última encontrados en este paciente, con respecto a los que debería presentar en relación a la dosis recibida^{7,8}. De esta forma, una acumulación mayor de ciclosporina daría lugar a mayor toxicidad.

Por tanto, en la actualidad se recomienda que en caso de ser necesaria la administración conjunta de estos fármacos, se haga bajo control clínico y analítico estrecho, además de un uso inicial de dosis más bajas y de las estatinas que

tengan un potencial menor riesgo de interacción como fluvastatina o pravastatina. Con la llegada de la farmacogenética y la gradual implementación en la práctica clínica, de igual forma se podrá seleccionar a los pacientes cuya genética contraindique el uso de ciertos fármacos por un balance riesgo-beneficio claramente negativo.

Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso.

Bibliografía

1. Li S, Yu Y, Jin Z, Dai Y, Lin H, Jiao Z, *et al.* Prediction of pharmacokinetic drug-drug interactions causing atorvastatin-induced rhabdomyolysis using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Biomed Amp Pharmacother.* 2019; 119: 109416. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109416> (último acceso oct. 2024).
2. Yang Y, Li P, Zhang Z, Wang Z, Liu L, Liu X. Prediction of cyclosporin-mediated drug interaction using physiologically based pharmacokinetic model characterizing interplay of drug transporters and enzymes. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(19): 7023. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21197023> (último acceso oct. 2024).
3. Asberg A, Hartmann A, Fjeldsa E, Bergan S, Holdaas H. Bilateral pharmacokinetic interaction between cyclosporine A and atorvastatin in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2001; 1(4): 382-6. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2001.10415.x> (último acceso oct. 2024).
4. Compston A. Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. Medical Research Council: Nerve Injuries Research Committee. His Majesty's Stationery Office: 1942; pp. 48 (iii) and 74 figures and 7 diagrams; with aids to the examination of the peripheral nervous system. By Michael O'Brien for the Guarantors of Brain. Saunders Elsevier: 2010; pp. [8] 64 and 94 Figures. *Brain.* 2010; 133(10): 2838-44. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awq270> (último acceso oct. 2024).
5. Lemahieu WP, Hermann M, Asberg A, Verbeke K, Holdaas H, Vanrenterghem Y, *et al.* Combined Therapy with Atorvastatin and Calcineurin Inhibitors: No Interactions with Tacrolimus. *Am J Transplant.* 2005; 5(9): 2236-43. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01005.x> (último acceso oct. 2024).
6. Sainz de Medrano Sainz JI, Brunet Serra M. Influencia de la farmacogenética en la diversidad de respuesta a las estatinas asociada a las reacciones adversas. *Adv Lab Med.* 2023; 4(4): 353-364. doi: <https://doi.org/10.1515/almed-2023-0064> (último acceso oct. 2024).
7. Franco D, Henao Y, Monsalve M, Gutiérrez F, Hincapie J, Amariles P. Interacciones medicamentosas de agentes hipolipemiantes: Aproximación para establecer y valorar su relevancia clínica. Revisión estructurada. *Farm Hosp.* 2013; 37(6): 539-557. <https://doi.org/10.7399/FH.2013.37.6.1077> (último acceso oct. 2024).
8. Frey FJ. Pharmacokinetic determinants of cyclosporine and prednisone in renal transplant patients. *Kidney Int.* 1991; 39(5): 1034-50. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.1991.131> (último acceso oct. 2024).

Hepatopatía crónica *immune-like* por imatinib

Víctor Blázquez-Ávila¹, Laura Rodríguez-Martín¹, María Concepción Álvarez-Cañas², Natalia de las Heras-Rodríguez³

¹Servicio Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universidad de León, León, España

²Servicio Anatomía Patológica, Complejo Asistencial Universidad de León, León, España

³Servicio Hematología, Complejo Asistencial Universidad de León, León, España

Recibido: 15/05/2024

Aceptado: 04/09/2024

En línea: 31/12/2024

Citar como: Blázquez-Ávila V, Rodríguez-Martín L, Álvarez-Cañas MC, De las Heras-Rodríguez N. Hepatopatía crónica *immune-like* por imatinib. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (diciembre); 9(3): 117-119. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a4>.

Cite this as: Blázquez-Ávila V, Rodríguez-Martín L, Álvarez-Cañas MC, De las Heras-Rodríguez N. *Imatinib-induced immune-like chronic liver disease*. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (December); 9(3): 117-119. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a4>.

Autor para correspondencia: Víctor Blázquez Ávila. victor_blazq_avila@hotmail.com

Palabras clave

- ▷ Fibrosis
- ▷ Imatinib
- ▷ Daño hepático
- ▷ Inhibidores del receptor de tirosina quinasa
- ▷ DILI
- ▷ Neoplasia mieloproliferativa

Keywords

- ▷ Fibrosis
- ▷ Imatinib
- ▷ Liver damage
- ▷ Receptor tyrosine kinase inhibitors
- ▷ DILI
- ▷ Myeloproliferative neoplasia

Resumen

Diversos fármacos pueden generar distintos tipos de daño hepático. Aquellos relacionados con el control inmune pueden desencadenar un daño hepático agudo de tipo autoinmune, semejante a una hepatitis aguda autoinmune o reactivación de hepatitis B crónica inactiva. Los inhibidores del receptor de tirosina quinasa (ITK) tienen un amplio uso para el tratamiento de ciertas enfermedades a través del control inmune. Describimos el caso de un paciente en tratamiento con imatinib, un tipo de ITK, para una neoplasia mieloproliferativa crónica con un daño hepático atípico en forma de fibrosis rápidamente progresiva.

Abstract

Different drugs can cause different types of liver damage. Those related to immune control can trigger acute autoimmune-like liver damage, similar to acute autoimmune hepatitis or reactivation of chronic inactive hepatitis B. Tyrosine kinase receptor inhibitors (TKI) are widely used for the treatment of certain diseases through immune control. We present the case of a patient treated with imatinib, a type of TKI, due to a chronic myeloproliferative neoplasm with atypical liver damage in the form of rapidly progressive fibrosis.

Puntos destacados

- ▷ El empleo de fármacos inmunomoduladores requiere de un seguimiento estricto hepatológico, vigilando alteraciones en las pruebas de función hepática así como las pruebas de imagen cuando procedan, puesto que en ocasiones puede haber reacciones atípicas como en nuestro paciente, con daño crónico irreversible.

Introducción

El imatinib es un inhibidor específico del receptor de tirosina quinasa (TKI) utilizado en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) BCR-ABL-1 positivo, Philadelphia + (PH+), en la que el imatinib es de elección. También se usa en el tratamiento de tumores del estroma (GIST) irresecables o metastásicos con KIT positivo (CD117) y la leucemia linfoblástica aguda (Ph+), entre otros¹.

El efecto del imatinib a nivel hepático es inmunológico incluyendo tres formas de lesión hepática aguda (aumento transitorio de aminotransferasas, hepatitis agudas graves o reactivación de hepatitis B crónica inactiva), siendo infrecuente la hepatopatía crónica¹.

El diagnóstico de dichas alteraciones se detecta en las muestras analíticas rutinarias realizadas con elevaciones de aminotransferasas, que raramente son superiores a 5 veces el valor de la normalidad. Algunos datos recogidos sobre hepatotoxicidad por imatinib muestran elevación de transaminasas en el 6-12% de los casos y patrón de colestasis entre el 17-34%. Entre el 1-5% de pacientes con leucemia mieloide crónica, tratados con imatinib, desarrollan hepatotoxicidad severa, que aparece en las etapas iniciales del tratamiento, generalmente en el primer semestre^{1,4}.

Las elevaciones transitorias leves no precisan la suspensión del fármaco. En los casos que alcanzan valores de aminotransferasas superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad, se reduce la dosis del fármaco o se hace una suspensión temporal. En los casos en los que el daño es más severo, se puede asociar corticoides concomitantes al reinicio del tratamiento o valorar el cambio de TKI, puesto que existe poco riesgo de sensibilidad cruzada. Los pacientes que presentan una hepatitis B crónica inactiva precisan profilaxis (lamivudina, entecavir, tenofovir usualmente), para evitar la reactivación tras el inicio de imatinib. Si el virus se reactiva, se debe administrar el antiviral oral activo¹.

En el caso del daño hepático crónico como es el caso clínico que exponemos, la suspensión del fármaco tiene que ser definitiva, iniciándose un seguimiento semestral de hepatocarcinoma en estos pacientes.

Caso clínico

Antecedentes

Varón de 62 años, en seguimiento por Hematología por una LMC tipo leucemia neutrofilica crónica «variante» CSF3R en tratamiento con imatinib desde 2020.

Enfermedad actual y exploración física

Presentaba como otros antecedentes: hipertensión arterial (HTA) en tratamiento con valsartán, diabetes mellitus tipo 2 (DM II) en tratamiento con metformina, dislipemia en tratamiento con rosuvastatina, fiebre de Malta en la juventud e hipertrofia benigna de próstata. Operado de prótesis total de cadera izquierda y artrodesis vértebras lumbares (L3-L5) en 2013 y valvuloplastia aórtica en febrero de 2020. No tenía hábitos tóxicos ni refería ingesta de otros fármacos metabolizados a través del CYP450.

Fue derivado en septiembre del 2023 a consulta de Hepatología por alteración de las pruebas de función hepática desde 2021 (alanina aminotransferasa [ALT] >3 del límite superior de la normalidad [LSN]).

Se completó anamnesis dirigida en consultas descartando consumo activo de tóxicos, transfusiones previas, tatuajes, piercings, consumo de alimentos hepatotóxicos, productos de herbolario o antecedentes familiares de problemas hepáticos.

Pruebas complementarias

En la analítica que motivó su estudio por Digestivo de 2021 se objetivó una ALT de 353 (0-41) UI/L, un aspartato aminotransferasa (AST) de 241 (0-40) UI/L, una gamma glutamil transpeptidasa (GGT) de 240 (10-71) UI/L, con una fosfatasa alcalina y bilirrubina normales. Se completó estudio con serologías de virus hepatotropos (VHA, VHB, VHC) que fueron normales.

En ese año se realizó una ecografía abdominal con hígado de tamaño normal, ecogenicidad homogénea y normal, sin evidencia de lesiones ocupantes de espacio (LOES) sugestivas de nódulos de regeneración fibróticos y con bordes lisos (ver flecha roja, figura 1A).

En la analítica de 2023 se objetivó una ALT de 473 UL/L (0-41), AST de 305 UI/L (0-40), GGT de 133 (10-71) UL/L, fosfatasa alcalina y bilirrubina normales.

Ante el continuo ascenso de enzimas hepáticas, se decidió reducir la dosis de imatinib (25% de la dosis habitual de 400 mg/día, según recomendado en la Guía de Prescripción Americana)⁵ sin conseguir normalización de los valores de ALT que alcanzan un valor de >5 LSN.

Asimismo, se repitió estudio de hepatopatía descartando origen vírico, autoinmune, tóxico, metabólico o genético; y se realizó una nueva ecografía abdominal y elastografía de transición con imagen de hígado con bordes irregulares (flecha amarilla, figura 1B) y parénquima heterogéneo sugestivo de hepatopatía crónica.

Se constata fibrosis hepática con un FibroScan® de 22,9 Kpa (valor de normalidad por debajo de aproximadamente 7 Kpa) IQR/med 22% (Inter Quartile Range. Fiable si era <30% el valor) con 10 mediciones, sonda M (normal) (figura 1B).

Ante los hallazgos se realizó una biopsia hepática, que mostraba marcada expansión fibrosa de los espacios porta con puentes portoportales y alguno portovenoso que delimitaban algún nódulo incompleto, con moderado infiltrado inflamatorio crónico linfoplasmocitario y proliferación ductular extendida en algunos puntos hacia los nódulos con imágenes de necrosis de la placa limitante (figuras 2 y 3). Además, en el seno del lobulillo se observaban focos de actividad necroinflamatoria con algún cuerpo de Councilman (figura 3). Se calificó con un índice METAVIR: A=2 (PMN=2, LN=1) confirmando la fibrosis hepática incompleta de patrón portal asociado a daño autoinmune o daño hepático inducido por fármacos (DILI). Se descartó origen alcohólico o metabólico (MALFD) y se asumió DILI por imatinib.

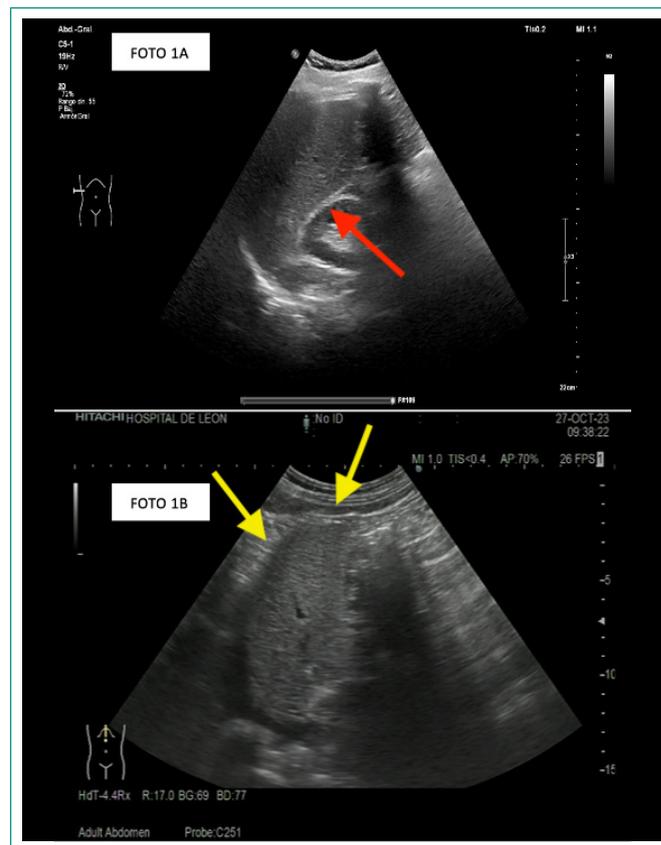


Figura 1A y B. Imágenes ecográficas hepáticas del paciente dónde se demuestran los rápidos cambios generados hacia la fibrosis hepática.

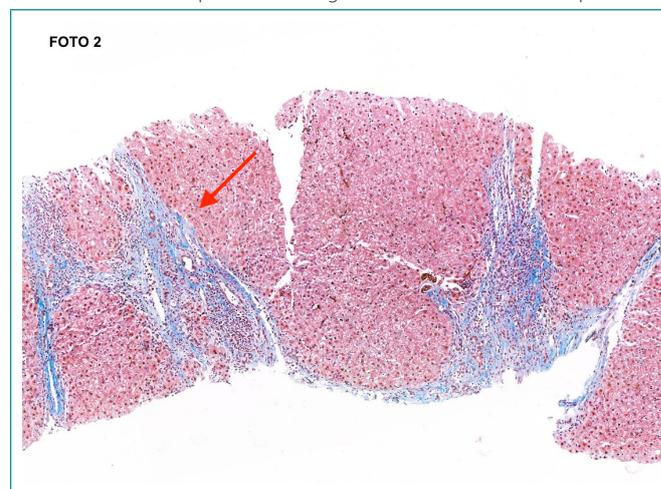


Figura 2. Imagen microscópica Tejido hepático. Tricómico De Masson, 20x. Se identifican puentes fibrosos porto-portales que delimitan nódulos cirróticos incompletos. Flecha Roja.

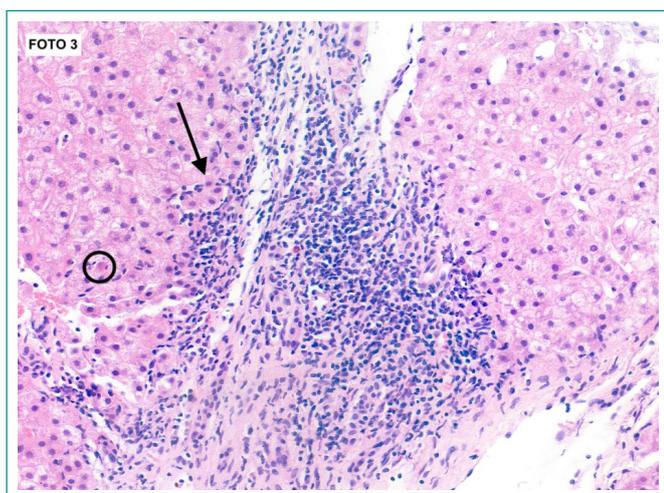


Figura 3. Imagen microscópica. Tejido hepático. H-e (hematoxilina-eosina), 63x.

Por último, se identificó un tabique fibroso con infiltrado inflamatorio crónico linfoplasmocitario que provocaba algunas imágenes de necrosis de la placa limitante (flecha negra en **figura 3**). Asimismo, se observaba en el seno del lobulillo un cuerpo de Councilman correspondiente con un hepatocito apoptótico (círculo negro en **figura 3**).

Evolución

Debido al daño hepático severo, se decidió suspender el fármaco definitivamente, volviendo las cifras de aminotransferasas a la normalidad sin necesidad de corticoterapia.

El paciente se encuentra actualmente en el programa de cribado semestral ecográfico de hepatocarcinoma, y los virus hepatotropos siguen siendo negativos.

Diagnóstico

Hepatopatía crónica grado 2, secundaria a DILI por imatinib.

Discusión y conclusiones

El empleo de imatinib puede ocasionar elevaciones mantenidas de aminotransferasas, requiriendo la reducción o suspensión del fármaco si se produce daño hepático grave².

Si no es posible la retirada del fármaco, se plantea el uso de prednisona concomitante ante el efecto inmunológico del imatinib, reduciendo el riesgo de recidiva de daño hepático. Otra opción es el cambio de ITK, debido a que no existe sensibilidad cruzada hepatotóxica con otro tipo de inhibidor. El uso de este medicamento requiere descartar hepatitis B crónica inactiva³.

La hepatopatía crónica es poco frecuente, pero en ocasiones de rápida evolución como el caso expuesto, siendo necesario un seguimiento estrecho en estos pacientes. Existen pocos casos en la literatura recogida que generen un daño hepático crónico rápidamente progresivo. Estos casos solo suelen darse tras una hepatitis aguda que genere un daño grave y que deriven en cirrosis poshepatítica, situación que en nuestro paciente no se dio¹.

Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso.

Bibliografía

1. National Center for Biotechnology Information: National Library of Medicine. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2012. Accesible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547959/> (último acceso oct. 2024).
2. Ridruejo E, Cacchione R, Villamil AG, Marciano S, Gadano AC, Mandó OG. Imatinib-induced fatal acute liver failure. World journal of gastroenterology. 2007; 13(48): 6608–6611. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i48.6608> (último acceso oct. 2024).
3. Kang BW, Lee SJ, Moon JH, Kim SN, Chae YS, Kim JG, *et al.* Chronic myeloid leukemia patient manifesting fatal hepatitis B virus reactivation during treatment with imatinib rescued by liver transplantation: case report and literature review. International journal of hematology. 2009; 90(3): 383–387. <https://doi.org/10.1007/s12185-009-0386-2> (último acceso oct. 2024).
4. Ferrero D, Pogliani EM, Rege-Cambrin G, Fava C, Mattioli G, Dellacasa C, *et al.* Corticosteroids can reverse severe imatinib-induced hepatotoxicity. Haematologica. 2006; 91(Suppl 6): ECR27. Accesible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16785130/> (último acceso oct. 2024).
5. Flynn JP, Gerriets V. Imatinib. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Accesible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551676/> (último acceso oct. 2024).

Síndrome de Ekbon como manifestación de una colecistitis xantogranulomatosa

Javier Moreno-Díaz¹, Ester Artajona-Rodrigo¹, María José Arche-Banzo², Clara Jaqués-Andrés², Daniel Pérez-Tausía³, Jorge Escartín-Valderrama⁴, Raquel Morellón-Baquera⁵

¹Medicina Interna, Hospital Nuestra Señora de Gracia, Zaragoza, España

²Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Nuestra Señora de Gracia, Zaragoza, España

³Unidad de Psiquiatría, Hospital Nuestra Señora de Gracia, Zaragoza, España

⁴Cirugía General y Digestivo, Hospital Nuestra Señora de Gracia, Zaragoza, España

⁵Unidad de Anatomía Patológica, Hospital Nuestra Señora de Gracia, Zaragoza, España

Recibido: 05/06/2024

Aceptado: 06/09/2024

En línea: 31/12/2024

Citar como: Moreno-Díaz J, Artajona-Rodrigo E, Arche-Banzo MJ, Jaqués-Andrés C, Pérez-Tausía D, Escartín-Valderrama J, Morellón-Baquera R. Síndrome de Ekbon como manifestación de una colecistitis xantogranulomatosa. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (diciembre); 9(3): 120-122. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a5>.

Cite this as: Moreno-Díaz J, Artajona-Rodrigo E, Arche-Banzo MJ, Jaqués-Andrés C, Pérez-Tausía D, Escartín-Valderrama J, Morellón-Baquera R. Ekbon syndrome as a manifestation of xanthogranulomatous cholecystitis. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (December); 9(3): 120-122. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a5>.

Autor para correspondencia: Javier Moreno Díaz. jmorenod@salud.aragon.es

Palabras clave

- ▷ Síndrome de Ekbon
- ▷ Colecistitis xantogranulomatosa
- ▷ Vesícula biliar
- ▷ Delirio

Resumen

El síndrome de Ekbon es un trastorno psiquiátrico en el que el paciente cree estar infestado por bacterias, virus o gusanos, pudiendo ser un trastorno primario o secundario. Se presenta un caso de un varón de 72 años con un delirio de infestación como única sintomatología, sin sospecha inicial de cuadro orgánico de base por tener una exploración física normal y analíticas sin marcadores de infección o inflamación elevados. Durante el ingreso, el paciente fue trasladado a Cuidados Intensivos por cuadro de *shock*, demostrándose en TAC abdominal cuadro compatible con colecistitis aguda sobre una colecistitis crónica de tipo xantogranulomatosa. Los trastornos de infestación son raros como delirio secundario, por lo que es importante conocer que en pacientes mayores pueden estar asociados a cuadros orgánicos larvados.

Keywords

- ▷ Ekbon syndrome
- ▷ Xanthogranulomatous cholecystitis
- ▷ Gallbladder
- ▷ Delirium

Abstract

Ekbon syndrome is a psychiatric disorder in which the patient believes that is infested with bacteria, viruses, or worms. It can be a primary or secondary disorder. We present a 72-year-old man with a delusion of infestation as the only symptom, without an initial suspicion of an underlying organic condition due to normal physical examination and blood test results showing no elevated markers of infection or inflammation. During admission, the patient was transferred to Intensive Care due to shock, with an abdominal CT scan revealing findings consistent with acute cholecystitis over chronic xanthogranulomatous cholecystitis. Infestation disorders are rare as secondary delusions, so it is important to recognise that in elderly patients, they may be associated with hidden organic conditions.

Puntos destacados

- ▷ Es necesaria la búsqueda activa de patología orgánica en pacientes con sintomatología psiquiátrica poco habitual, más incluso sin historia previa de enfermedades psiquiátricas de base.
- ▷ En patologías cronicadas o con síntomas muy larvados el diagnóstico se complica, siendo necesario realizar pruebas complementarias de despistaje como la ecografía clínica.

Introducción

El síndrome de Ekbon o parasitosis delirante es una condición psiquiátrica poco común en la que el síntoma principal es el delirio de estar infestado con organismos vivos como parásitos, bacterias, virus, insectos o gusanos.

El síndrome no debe confundirse con acarofobia, parasitofobia, dermatofobia o entomofobia, ya que los pacientes no tienen miedo del insecto o parásito.

Ocurre a cualquier edad, generalmente de manera equitativa en hombres y mujeres antes de los 50 años, pero después de esa edad es más común en mujeres, en una proporción de 2:1. La distribución es bimodal, con un pico entre los 20 y 30 años de edad y otro después de la quinta década de vida. Ocurre más en la población caucásica, con una incidencia anual de 20 casos por millón de habitantes¹. Lepping *et al.*² proponen una clasificación:

1. Parasitosis delirante primaria.
2. Parasitosis delirante secundaria a otras condiciones:
 - A. Síntomas concomitantes con otro trastorno psiquiátrico.
 - B. Síntomas secundarios a enfermedad neurológica u otra condición médica.
 - C. Síntomas secundarios a psicosis inducida por sustancias.

En el caso que presentamos el desencadenante del proceso psiquiátrico fue la infección de colecistitis xantogranulomatosa, una entidad rara que produce una enfermedad inflamatoria crónica de la vesícula biliar, consistente en múltiples nódulos intramurales amarillo-marrones que se caracterizan por una fibrosis extensa y células espumosas.

Caso clínico

Antecedentes

Presentamos el caso de un paciente de 72 años con antecedentes de:

- Hipertensión y dislipidemia. No fumador ni bebedor.
- Miocardiopatía dilatada con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 30%; estudio coronario sin alteraciones. Sin ingresos por descompensación cardíaca.
- Insomnio y cambios de comportamiento desde el año 2022, sin evidencia de demencia en el estudio realizado por Neurología. Coincidió en el tiempo con la prescripción de sacubitrilo, por lo que se retiró y mejoró la clínica.

Tratamiento: omeprazol 20 mg/24 horas, carvedilol 6,25 mg dos veces al día, valsartán 80 mg/24 horas, empagliflozina 10 mg/24 horas, eplerenona 25 mg/24 horas, tamsulosina/dutasterida/24 horas, y zolpidem y lormetazepam en caso de insomnio. Ningún fármaco se había empezado recientemente.

Enfermedad actual y exploración física

El paciente acudió al servicio de Urgencias debido a que creía tener bichos arrastrándose por todo el cuerpo y en su habitación desde hacía dos días. Queriendo evitar infectar a todo el personal que le atendía, contaba con gran angustia que había bacterias y gusanos en su cama, subiendo por sus piernas, y que ya estaba muerto; su esposa contaba que se había estado mirando en el espejo para asegurarse de que todavía estaba vivo.

Durante su estancia en el departamento de Urgencias fue necesaria la contención física y farmacológica con haloperidol debido al riesgo de autolesiones; una tomografía computarizada (TC) del cerebro no mostró anomalías.

Se realizó analítica con valores de hemograma, bioquímica (incluido proteína C reactiva y procalcitonina) y analítica de orina sin alteraciones. También se realizó una radiografía de tórax, que no evidenció patología subyacente.

Ingresado en Medicina Interna, se solicitó colaboración al servicio de Psiquiatría y se inició tratamiento con olanzapina a una dosis de 10 mg cada 12 horas, con mejoría de la ansiedad causada por las vivencias del paciente.

Durante su estancia en planta, el examen físico no mostró signos de insuficiencia cardíaca, dolor abdominal ni signos de infección. El examen neurológico fue rigurosamente normal, estando orientado en tiempo, espacio y persona en todo momento a pesar del delirio evidenciado.

Al quinto día de ingreso, el paciente sufrió un episodio presincopeal mientras estaba de pie, con tensión arterial sistólica (TAS) de 70 mmHg.

El resto de constantes fueron: temperatura 36,4°C, frecuencia cardíaca 100 lpm; SatO₂ 92%. Se realizó un ECG: ritmo sinusal a 110 lpm, imagen de bloqueo de rama izquierda ya conocido previamente.

La exploración física no demostró crepitanes o roncus en ningún campo pulmonar durante, y no había dolor abdominal a la palpación abdominal ni alteraciones neurológicas compatibles con cuadros isquémicos agudos.

Después de acostar al paciente y administrar terapia de fluidos (1000 cc de solución salina en 20 minutos), la TAS se mantenía en 70 mmHg, por lo que ingresó en la unidad de Cuidados Intensivos bajo sospecha de shock cardiogénico por antecedentes, aunque no tenía estigmas de insuficiencia cardíaca.

En las primeras horas fue necesaria la infusión de noradrenalina ante la situación de shock, descartándose insuficiencia cardíaca también por ecografía clínica, pero sí se objetivaba una vesícula biliar altamente dilatada sin litiasis groseras en su interior.

Pruebas complementarias

Tomografía computarizada urgente (figura 1). Vesícula biliar distendida que medía 90 x 55 mm, con varias microlitiasis hipodensas y con engrosamiento y laminación de su pared anterior presentando colecciones inflamatorias intramurales y varias pequeñas burbujas de aire. Los hallazgos eran compatibles con colecistitis aguda complicada, con formación de abscesos y gas intramural anterior.



Figura 1. TC abdominal mostrando dilatación de vesícula biliar.

Evolución

Ante estos hallazgos se indicó intervención quirúrgica por shock séptico secundario a colecistitis aguda.

La cirugía y la posterior recuperación en la unidad de Cuidados Intensivos y Medicina Interna fueron satisfactorias, con recuperación funcional total del paciente. El delirio desapareció durante su estancia en la unidad de Cuidados Intensivos sin administración de olanzapina.

La anatomía patológica de la vesícula biliar no mostró alteraciones en la mucosa, pero demostró un infiltrado extenso de grandes agregados de células histiocíticas espumosas, junto con linfocitos y células plasmáticas, afectando extensamente al tejido adiposo perivesicular.

Todo esto era consistente con una colecistitis xantogranulomatosa (figura 2).

El fluido biliar fue cultivado por el servicio de Microbiología, creciendo *Escherichia coli* sensible a todos los antibióticos testados.

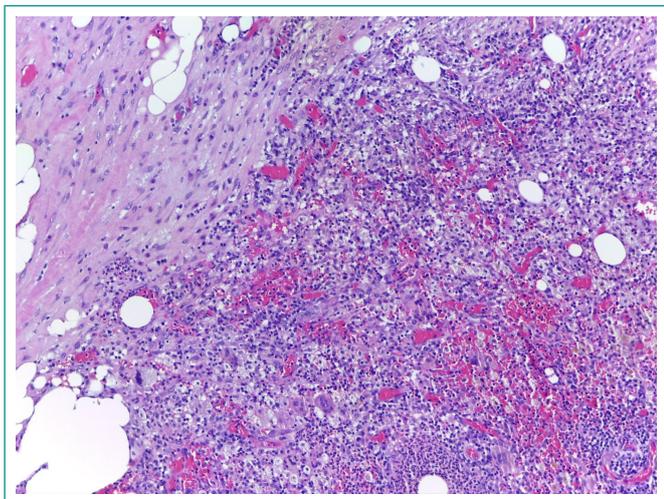


Figura 2. Imagen histológica (10x): La parte derecha corresponde a infiltrado inflamatorio con predominio de agregados de células histiocitarias y la parte izquierda a la capa muscular de la vesícula biliar.

Diagnóstico

Colecistitis crónica xantogranulomatosa agudizada como desencadenante de síndrome de Ekbom.

Discusión y conclusiones

El síndrome de Ekbom es un trastorno psiquiátrico raro que debe ser evaluado cuidadosamente en pacientes sin síntomas psiquiátricos previos y cuyo inicio no se alinea con la epidemiología de esta condición.

Los medicamentos antipsicóticos utilizados en este síndrome son útiles para controlar los síntomas iniciales, pero no se debe olvidar buscar otras enfermedades subyacentes. En nuestro caso, la ausencia de otros síntomas o signos y la falta de elevación de los reactantes de fase aguda en las pruebas de laboratorio llevaron a un retraso en el diagnóstico final, y se consideró incluso inicialmente como una forma primaria. Por lo tanto, el diagnóstico de colecistitis y los hallazgos de la anatomía patológica fueron sorprendentes.

En una serie de 21 pacientes³, 15 (71,5%) tenían dolor, 5 (23,8%) tenían un signo de Murphy positivo y solo 2 (9,5%) tenían fiebre. Los hallazgos ecográficos demostraron colecistitis crónica en 16 (76,2%) pacientes.

Makimoto *et al.*⁴ analizaron 1513 pacientes colecistectomizados, con solo 21 (2%) pacientes diagnosticados con colecistitis xantogranulomatosa según la anatomía patológica. De esa serie, 2 (6,5%) pacientes fueron asintomáticos, siendo el dolor abdominal el síntoma más frecuente en 18 (58,1%) pacientes.

Conocemos que la colecistitis crónica es una entidad que puede pasar desapercibida y, debido a sus síntomas sutiles, puede ser fácilmente ignorada. Tras el proceso, el paciente ha sido reevaluado en consultas externas, sin reaparición del delirio.

Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso.

Bibliografía

1. Muñoz H, Bayona L. Síndrome de Ekbom: a propósito de un caso. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2015; 44(1): 61-65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2014.09.001> (último acceso oct. 2024).
2. Lepping P, Russell I, Freudenmann RW. Antipsychotic treatment of primary delusional parasitosis: systematic review. *Br J Psychiatry.* 2007; 191: 198-205. doi: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.029660> (último acceso oct. 2024).
3. Yabanoglu H, Aydogan C, Karakayali F, Moray G, Haberal M. Diagnosis and treatment of xanthogranulomatous cholecystitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014; 18(8): 1170-1175. Accesible en: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/1170-1175.pdf> (último acceso oct. 2024).
4. Makimoto S, Takami T, Hatano K, Kataoka N, Yamaguchi T, Tomita M, *et al.* Xanthogranulomatous cholecystitis: a review of 31 patients. *Surg Endosc.* 2021; 35(7): 3874-3880. doi: <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07828-6> (último acceso oct. 2024).

¿Son los corticoides inhalados una posible causa de síndrome de Cushing?

Ana Prieto-Álvarez¹, José Manuel Machín-Lázaro^{2,5}, Raúl Piedra-Castro³, María Blanco-Crespo⁴

¹Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Cervantes, Guadalajara, España

²Servicio Medicina Interna (UCAPI), Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

³Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Azuqueca de Henares, Guadalajara, España

⁴Servicio Farmacia, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

⁵Profesor asociado en CC. de la Salud, Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España

Recibido: 01/07/2024

Aceptado: 26/09/2024

En línea: 31/12/2024

Citar como: Prieto-Álvarez A, Machín-Lázaro JM, Piedra-Castro R, Blanco-Crespo M. ¿Son los corticoides inhalados una posible causa de síndrome de Cushing? Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (diciembre); 9(3): 123-126. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a6>.

Cite this as: Prieto-Álvarez A, Machín-Lázaro JM, Piedra-Castro R, Blanco-Crespo M. Are inhaled corticosteroids a possible cause of Cushing's syndrome? Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (December); 9(3): 123-126. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a6>.

Autora para correspondencia: Ana Prieto-Álvarez. alvarez.prieto.a@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Síndrome de Cushing
- ▷ Glucocorticoides
- ▷ Fluticasona

Resumen

El síndrome de Cushing (SC) es una entidad cuya causa más frecuente es el consumo prolongado de glucocorticoides, ya sea por vía oral, tópica o inhalada. Los pacientes presentan síntomas muy característicos. Es esencial identificarlos precozmente para disminuir la morbimortalidad que causa esta enfermedad. Se presenta el caso de una paciente joven asmática que, tras 8 años utilizando propionato de fluticasona (PF) inhalado, debutó con un SC exógeno.

Keywords

- ▷ Cushing's syndrome
- ▷ Glucocorticoids
- ▷ Fluticasone

Abstract

Cushing's syndrome (CS) is an entity whose most frequent cause is the prolonged consumption of glucocorticoids, either orally, topically or inhaled. Patients present very characteristic symptoms. Early identification is essential to reduce the morbimortality caused by this disease. We present the case of a young asthmatic patient who, after 8 years using inhaled fluticasone propionate (FP), debuted with exogenous CS.

Puntos destacados

- ▷ El síndrome de Cushing se relaciona con la administración prolongada de glucocorticoides orales, pero es importante sospecharlo en pacientes que emplean glucocorticoides inhalados (GCI).
- ▷ El propionato de fluticasona es un GCI que a altas dosis y por tiempo prolongado puede provocar mayor absorción sistémica.

Introducción

El síndrome de Cushing (SC) es una enfermedad desencadenada por exposición prolongada a glucocorticoides exógenos o endógenos que se diagnostica entre los 20 y 50 años, siendo más frecuente en mujeres que en hombres. Afecta a la calidad de vida e implica un aumento en la morbimortalidad, especialmente cardiovascular. La incidencia del SC de causa exógena no es bien conocida porque no siempre es comunicada¹.

Los pacientes manifiestan un fenotipo clínico característico consistente en obesidad central, estrías rojo-vinosas, acné e hirsutismo, acompañado de elevación de glucemia plasmática, dislipemia e hipertensión arterial (HTA), así como amenorrea, infecciones, cataratas y osteoporosis, entre otras².

La etiología principal es el uso de esteroides exógenos. Los glucocorticoides son medicamentos empleados para diversas enfermedades y poseen diferentes vías de aplicación: sistémica (oral o parenteral), tópica o inhalada. Su utilización diaria puede provocar múltiples efectos secundarios³. Se presenta un caso de SC exógeno en una paciente joven por utilización prolongada de GCI por asma.

Caso clínico

Antecedentes

Mujer de 18 años. Fumadora de 15 cigarrillos al día desde los 11 años. Como antecedentes personales destacaba un asma extrínseca moderado que no había precisado esteroides sistémicos para su control.

Su medicación habitual era: salmeterol/propionato de fluticasona 25 mcg/125 mcg, 1 inhalación cada 12 horas desde los 10 años, con aumento de la dosis a 50 mcg/500 mcg, 1 inhalación cada 12 horas desde los últimos 4 años. Montelukast 10 mg, 1 comprimido cada 24 horas. Dienogest/etinilestradiol 2/0,03 mg, 1 comprimido cada 24 horas.

Enfermedad actual

Fue remitida a consulta de Medicina Interna porque su médico de Atención Primaria detectó HTA no conocida y fenotipo cushingoide con aparición de estrías e hirsutismo. Refería aumento de peso de 20 kg y astenia. Presentaba dificultad para caminar por mialgias, debilidad proximal de miembros inferiores y edemas.

Exploración física

La paciente presentaba buen estado general. TA: 145/85 mmHg. FC: 98 lpm. Sat O₂: 96%. Peso: 81,8 kg.

Llamaba la atención los estigmas de SC con obesidad abdominal, cara de luna llena, giba y estrías rojo-vinosas en abdomen y brazos. Edemas sin fóvea en miembros inferiores y vello de nueva aparición (figuras 1 y 2).

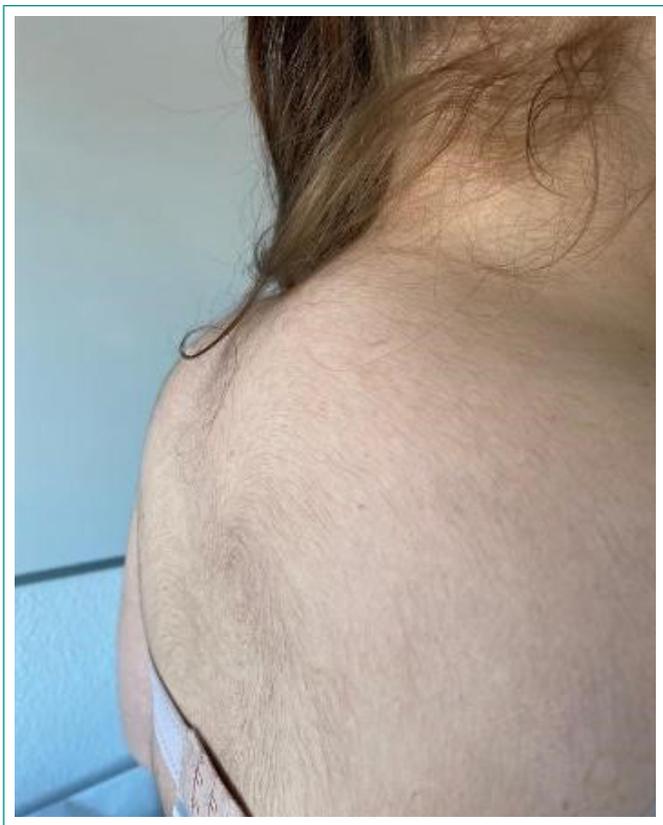


Figura 1. Hirsutismo y joroba de Búfalo.



Figura 2. Obesidad central y estrías rojo-vinosas en abdomen.

Pruebas complementarias

Las primeras analíticas demostraron unos valores disminuidos de cortisol en plasma y orina y de corticotropina (ACTH) plasmática. Los valores de HbA1c y colesterol estaban elevados. Las cifras de TSH, aldosterona y actividad de renina fueron normales. Las hormonas sexuales no fueron valorables por toma de anovulatorios. Los parámetros alterados se fueron normalizando al retirar el GCI (tabla 1).

Se realizó una tomografía axial computarizada (TAC) craneal y abdomino-pélvico, sin alteraciones visibles. Fue valorada por Ginecología, que descartaron síndrome de ovario poliquístico.

Con los hallazgos clínicos y analíticos y la ausencia de patología en los TACs, se orientó el caso a un SC exógeno.

Evolución

Los estigmas que presentaba la paciente son típicos de un SC. Se esperaba encontrar unos niveles de cortisol en orina elevados; el hecho de que en este caso la concentración de cortisol en plasma y en orina, así como la ACTH plasmática estuvieran reducidos, a pesar del aspecto de la paciente, obligaba a pensar en una fuente externa de glucocorticoides.

Se interrogó específicamente por la toma o aplicación de productos que pudiesen contener esteroides, sin encontrar otra fuente que no fueran los GCI.

	HbA1c %	Colesterol total LDL HDL (mg/dL)	Cortisol plasma (µg/dL)	Cortisol orina (mcg/24 h)	ACTH (pg/mL)	Dosis hidrocortisona (mg)
Valor normal	4-6	<200 50-100 45-65	4,8 – 19,5	11,5 - 102	7,2 – 63,3	
12/04/2023	6,5	258 146 82		3,8		
02/06/2023	6,3	261 147 82	0,2	2,7	1,5	Inicia 20 -0- 10
20/02/2024	5,1	138 81 46	11,9	11,9	23,2	Sin hidrocortisona últimas 2 semanas

Tabla 1. Resumen evolutivo de los principales valores analíticos.

Dado que la paciente llevaba 8 años tomando broncodilatadores con propionato de fluticasona (PF), se decidió en la primera visita sustituir el PF por formoterol/beclometasona 6 mcg/100 mcg inhalado.

A las 3 semanas, tras el cambio de medicación, la paciente presentó astenia, ortostatismo, cifras de TA sistólica bajas e hipoxemia, por lo que, ante la sospecha de un cuadro de insuficiencia suprarrenal (IS) por la retirada de PF, se inició hidrocortisona oral con pauta descendente, logrando mejoría clínica evidente.

En la última revisión en consulta, tras 2 semanas sin hidrocortisona, la paciente se encontraba asintomática, con evidente mejoría de los signos de SC (figuras 3 y 4) y con valores analíticos normales (tabla 1).



Figura 3. Última visita a consulta.



Figura 4. Última visita a consulta.

Diagnóstico

Síndrome de Cushing exógeno relacionado con la toma prolongada de propionato de fluticasona.

Discusión

El SC es una enfermedad cuya incidencia anual mundial es de 0,2 a 5 millones de personas. La principal causa del SC es la iatrogenia, debido a la administración de dosis de corticoides ya sean orales, tópicos o inhalados¹.

La toma de glucocorticoides provoca un efecto de retroalimentación negativa sobre los receptores en la hipófisis y el hipotálamo, inhibiendo la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y de la ACTH, reduciendo así la secreción de cortisol por parte de la corteza suprarrenal². De esta manera, las concentraciones plasmáticas de ACTH, cortisol sérico y cortisol urinario pueden estar bajas, como es el caso de nuestra paciente^{3,4}.

Habitualmente, la función del eje se recupera tras la retirada de corticoides exógenos, pero hasta en un 15% de los casos puede haber una IS secundaria como secuela^{5,6}.

La supresión prolongada de ACTH provoca una atrofia de la corteza suprarrenal, manifestándose clínicamente si se suspende repentinamente la terapia corticoidea exógena, o si existe un factor estresante como una infección, cirugía o traumatismo⁷.

Los GCI pueden provocar efectos adversos sistémicos a altas y a bajas dosis, aunque estos son menores que los producidos por los glucocorticoides orales. Existen estudios que demuestran que el PF a dosis mayores de 0,8 mg/día provoca mayor bioactividad sistémica en comparación con otros GCI; esto es debido a presentar una mayor lipofilia, lo que favorece una retención tisular sistémica más prolongada en el tiempo, tener una vida media de 14,4 horas y una unión a los receptores más duradera.

En cambio, la beclometasona tiene una afinidad menor por los receptores y una semivida de 0,5 a 2,7 horas, lo que reduce la posibilidad de efectos sistémicos⁷.

En nuestra paciente sorprende la agresividad del SC debido a la elevada dosis recibida desde temprana edad. La sustitución de PF por beclometasona condujo a una situación clínica compatible con una insuficiencia suprarrenal que precisó de hidrocortisona para su manejo, pudiendo así regular el descenso de esteroides basados únicamente en la clínica, pues en el caso del SC exógeno el seguimiento bioquímico carece de utilidad⁸.

Conclusiones

Dentro de nuestra práctica clínica es importante destacar que los GCI administrados por tiempo prolongado y a elevada dosis puede dar lugar a enfermedades como el SC.

Emplear la dosis adecuada de GCI es fundamental para evitar una absorción sistémica mayor de la requerida. Por ello, es imprescindible reevaluar a los pacientes que usan de manera habitual este tipo de medicamentos y así detectar precozmente la sintomatología característica del SC.

En caso de que el paciente necesite GCI y se haya detectado SC, habría que evaluar la indicación, la idoneidad de la dosis y emplear los GCI con menos absorción sistémica, además de estar alerta ante una posible insuficiencia suprarrenal en caso de suspensión del corticoide o de un evento médico o quirúrgico sobrevenido.

Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso.

Bibliografía

1. Cai Y, Ren L, Tan S, Liu X, Li C, Gang X, *et al.* Mechanism, diagnosis, and treatment of cyclic Cushing's syndrome: A review. *Biomed Pharmacother* 2022; 153: 113301. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113301> (último acceso oct. 2024).
2. Quddusi S, Browne P, Toivola B, Hirsch IB. Cushing syndrome due to surreptitious glucocorticoid administration. *Arch Intern Med* 1998; 158(3): 294-296. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.158.3.294> (último acceso oct. 2024).
3. Lethielleux G, Bertherat J. Síndrome de Cushing. *EMC - Tratado Med* 2020; 24(4): 1-9. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1636-5410\(20\)44310-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1636-5410(20)44310-7) (último acceso oct. 2024).
4. Matos AC, Srirangalingam U, Barry T, Grossman AB. Cushing's syndrome with low levels of serum cortisol: the role of inhaled steroids. *Clin Med (Lond)*. 2011; 11(4): 404-405. doi: <http://dx.doi.org/10.7861/clinmedicine.11-4-404> (último acceso oct. 2024).
5. Paragliola RM, Papi G, Pontecorvi A, Corsello SM. Treatment with synthetic glucocorticoids and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(10): 2201-2218. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18102201> (último acceso oct. 2024).
6. Joseph RM, Hunter AL, Ray DW, Dixon WG. Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2016; 46(1): 133-41. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.03.001> (último acceso oct. 2024).
7. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. 1999. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews*. York (UK): Centre for Reviews and Dissemination (UK); 1995. Accesible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK67970/> (último acceso oct. 2024).
8. Yasir M, Goyal A, Sonthalia S. Corticosteroid adverse effects. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Accesible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/> (último acceso oct. 2024).

Endometriosis del canal de Nuck: una rara causa de tumoración inguinal

Olaya Huergo-Fernández¹, Candela González-San Narciso¹, Jorge de Luis-Yanes², Juan Carlos Cano-Ballesteros¹

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

²Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido: 08/07/2024

Aceptado: 05/09/2024

En línea: 31/12/2024

Citar como: Huergo-Fernández O, González-San Narciso C, de Luis-Yanes J, Cano-Ballesteros JC. Endometriosis del canal de Nuck: una rara causa de tumoración inguinal. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (diciembre); 9(3): 127-129. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a6>.

Cite this as: Huergo-Fernández O, González-San Narciso C, de Luis-Yanes J, Cano-Ballesteros JC. Endometriosis of the Nuck canal: a rare cause of inguinal tumor. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (December); 9(3): 127-129. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a6>.

Autora para correspondencia: Olaya Huergo-Fernández. ohuergomed@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Canal de Nuck
- ▷ Endometriosis
- ▷ Tumor de Nuck

Resumen

La endometriosis del canal de Nuck es una patología muy poco frecuente que en ocasiones puede malignizar. Es importante su conocimiento a la hora de realizar diagnóstico diferencial de tumoraciones inguinales en la mujer. Exponemos el caso de una mujer de 43 años con antecedente de endometriosis derivada a la consulta de Diagnóstico Rápido por una tumoración en la región inguinal derecha dolorosa de forma cíclica. Ante la sospecha de un foco de endometriosis, solicitamos pruebas de imagen y biopsia llegando al diagnóstico de endometriosis del canal de Nuck.

Keywords

- ▷ Nuck canal
- ▷ Endometriosis
- ▷ Nuck tumor

Abstract

Endometriosis of the Nuck canal is a very rare pathology that can sometimes lead to malignancy. Its knowledge is important when making a differential diagnosis of inguinal tumors in women. We present the case of a 43-year-old woman with a history of endometriosis referred to the Rapid Diagnostic clinic due to a cyclically painful tumor in the right inguinal region. Suspecting a focus of endometriosis, we requested imaging and biopsy tests, leading to a diagnosis of endometriosis of the canal of Nuck.

Puntos destacados

- ▷ La endometriosis del canal de Nuck debe incluirse en el diagnóstico diferencial de masas inguinales en la mujer, recalando su importancia por su potencial malignización.
- ▷ Es fundamental realizar una buena anamnesis ya que, aunque se trata de una ubicación poco común suele acompañarse de síntomas típicos de endometriosis.

Introducción

El quiste del canal de Nuck es una anomalía congénita muy infrecuente producida por la persistencia del proceso *vaginalis*, procedente del peritoneo parietal que acompaña al ligamento redondo dentro del canal inguinal de la mujer. El equivalente masculino sería el hidrocele. Puede confundirse con una hernia inguinal o adenopatía. La endometriosis dentro del canal de Nuck, a su vez, es excepcional, pero debe considerarse en el diagnóstico diferencial de tumoraciones del área inguinal, ya que en ocasiones puede malignizar.

Caso clínico

Antecedentes y enfermedad actual

Mujer de 43 años, con antecedentes de endometriosis, anemia ferropénica secundaria a hipermenorrea y parto por cesárea, que acudió a la consulta de Diagnóstico Rápido de Medicina Interna, derivada desde el servicio de Ginecología ante hallazgo de una tumoración en la región inguinal derecha para realizar estudio por sospecha de adenopatía.

La paciente refería presentar un bultoma en la región inguinal derecha desde hacía 3 años, con dolor a la palpación y al roce de la ropa especialmente durante el periodo menstrual. También refería un aumento de tamaño de la misma en los últimos meses. Se había realizado estudio previo en otro centro mediante ecografía y resonancia magnética (RM), describiéndose en la última una estructura compatible con adenopatía en esa misma región. El resto de la anamnesis por aparatos no ofrecía datos significativos.

Exploración física

Presentaba buen estado general y a nivel inguinal derecho, en la región medial hacia la sínfisis púbica, una tumoración de 1-2 cm bien definida, molesta a la palpación, sin signos inflamatorios externos. El resto de la exploración era normal, sin adenopatías en las regiones accesibles.

Pruebas complementarias

Solicitamos una nueva ecografía pélvica, donde se objetivó una imagen nodular heterogénea de 20x10 mm en la región parapúbica derecha (**figura 1**). Debido a su inespecificidad se completó el estudio con una resonancia magnética mostrando una imagen compatible con quiste de Nuck complicado (**figura 2**). Con la clínica que relataba la paciente, con empeoramiento cíclico del dolor durante el periodo menstrual y el antecedente de endometriosis, sospechamos una endometriosis del canal de Nuck por lo que decidimos ampliar el estudio.

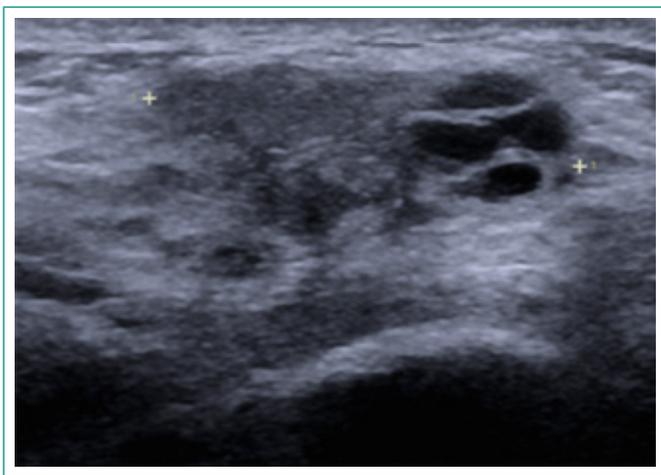


Figura 1. Ecografía. Lesión heterogénea con algunos focos quísticos.

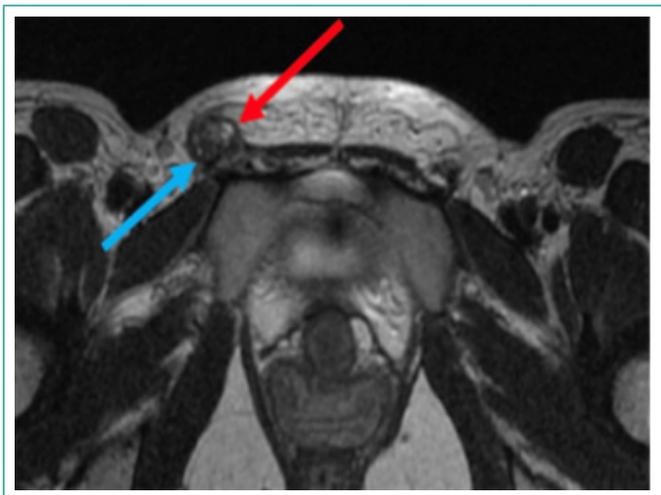


Figura 2. RM. En el canal inguinal derecho y en íntima relación con el ligamento redondo se visualiza una lesión heterogénea con áreas y tractos hipointensos en relación con alteraciones fibrosas (*flecha azul*) y focos hiperintensos en T2 que es probable que se corresponda con la presencia de tejido endometrial (*flecha roja*) y con las imágenes quísticas visibles en ecografía.

Se realizó una punción diagnóstica ecoguiada de la lesión por el servicio de Radiología, objetivándose en la anatomía patológica tejido fibroso con focos constituidos por glándulas tapizadas de epitelio cilíndrico simple de tipo endometrial, con inmunohistoquímica positiva para CD10, receptores de estró-

genos y receptores de progesterona, todo ello compatible con endometriosis sin signos histológicos de malignidad. Con estos datos se llegó al diagnóstico de endometriosis del canal de Nuck y fue remitida de nuevo a la consulta de Ginecología.

Por parte del servicio de Ginecología se ha instaurado tratamiento con dispositivo intrauterino (DIU) de levonorgestrel con lo que la clínica de la paciente ha mejorado, por lo que de momento mantienen una actitud expectante con revisiones cada 6 meses.

Evolución

Recientemente la paciente ha vuelto a consultar por aparición de una tumoración similar en el lado contralateral, se ha realizado una RM donde impresiona de otro foco de endometriosis inguinal.

Diagnóstico

Endometriosis del canal de Nuck.

Discusión

La endometriosis es una enfermedad crónica ginecológica que afecta entorno al 10% de mujeres en edad reproductiva del mundo¹. Se caracteriza por la presencia de tejido endometrial ectópico, asociando generalmente un proceso inflamatorio.

Puede presentarse de manera asintomática o como una amplia variabilidad de manifestaciones clínicas entre las que destacan el dolor pélvico crónico que generalmente empeora con las menstruaciones, dismenorrea, dispareunia, disuria, disquecia e incluso infertilidad, sin tener esto relación con el número de lesiones o la distribución anatómica de las mismas².

Generalmente afecta a la cavidad pélvica, conociéndose 3 subtipos en la misma: peritoneal superficial (responsable del 80% de las endometriosis), ovárica (quistes o endometrioma) y afectación profunda. También se ha descrito endometriosis en regiones extrapélvicas como la pared abdominal, el hígado, la región torácica, el sistema nervioso y en casos infrecuentes, en el canal de Nuck^{3,4}.

Durante el periodo embrionario el descenso de estructuras desde la región abdominal a la inguinal implica, entre otros, el descenso de un divertículo de peritoneo parietal que sigue al gubernáculo durante su desarrollo. La parte inferior de este se convierte en la mujer en el ligamento uterino redondo, se inserta en la pared abdominal y atraviesa el canal inguinal acompañado del proceso vaginal⁴. El canal de Nuck en condiciones normales se oblitera en la última etapa del desarrollo fetal, aunque en ocasiones puede no realizarse de manera completa. En el varón condiciona un hidrocele y su equivalente en la mujer es el quiste de Nuck, descrito por este anatomista holandés (Anton Nuck) en el siglo XVI.

La patología en el canal de Nuck es infrecuente, aunque quizás exista cierto infradiagnóstico ya que en muchas ocasiones puede confundirse con hernias, adenopatías, lipomas, abscesos, etc. o incluso se desconoce de su existencia.

Por ende, la endometriosis del canal de Nuck supone en la mayoría de los casos un reto diagnóstico. Se manifiesta generalmente como una tumoración inguinal dolorosa que empeora en los periodos menstruales o aumenta de tamaño con los mismos. Es más frecuente en el lado derecho (80% de los casos) con una edad media de presentación de 36 años⁴.

La ecografía y RM son pruebas de imagen útiles, aunque el diagnóstico definitivo se consigue mediante el estudio anatomopatológico. En este, se objetiva tejido endometrial con receptores de estrógenos, progesterona y CD10 positivos⁵.

Bibliografía

En ocasiones, este tejido endometrial puede malignizar, como se describe en una revisión sistemática de la literatura realizada por Prodromidou *et al.* en el que 5 pacientes desarrollaron carcinomas y sarcomas del tejido endometrial ectópico, por lo que el tratamiento es generalmente la cirugía incluyendo tanto la escisión de la lesión como el cierre del canal de Nuck^{4,6}.

Conclusiones

Creemos importante el conocimiento de esta entidad, ya que probablemente su infrecuencia se asocie también con un infradiagnóstico debido al desconocimiento de la misma y la posible confusión con otros procesos de la región inguinal. Además, una correcta anamnesis puede ser la clave para llegar a su diagnóstico debido a la posible relación del empeoramiento de los síntomas de manera concomitante con la menstruación.

Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso.

1. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med* 2020; 382: 1244-56. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810764> (último acceso oct. 2024).
2. Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ*. 2022; 379: e070750. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070750> (último acceso oct. 2024).
3. Saunders PTK, Horne AW. Endometriosis: etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell*. 2021; 184(11): 2807-2824. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.041> (último acceso oct. 2024).
4. Prodromidou A, Pandraklakis A, Rodolakis A, Thomakos N. Endometriosis of the canal of Nuck: a systematic review of the literature. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 11(1): 3. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010003> (último acceso oct. 2024).
5. Scioscia M, Virgilio BA, Laganà AS, Bernardini T, Fattizzi N, Neri M, Guerriero S. Differential diagnosis of endometriosis by ultrasound: a rising challenge. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10(10): 848. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics10100848> (último acceso oct. 2024).
6. Wang CJ, Chao AS, Wang TH, Wu CT, Chao A, Lai CH. Challenge in the management of endometriosis in the canal of Nuck. *Fertil Steril*. 2009; 91(3): 936.e9-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.07.1713> (último acceso oct. 2024).

Hepatitis autoinmune inducida por drogas: asociación con nitrofurantoína

Raúl Fabrizio Manchamé-Moreno, Christyan Arturo Borrayo-Alvarado

Departamento de Medicina Interna, Hospital General San Juan de Dios, Guatemala, Guatemala

Recibido: 30/07/2024

Aceptado: 25/09/2024

En línea: 31/12/2024

Citar como: Manchame-Moreno RF, Borrayo-Alvarado CA. Hepatitis autoinmune inducida por drogas: asociación con nitrofurantoína. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (diciembre); 9(3): 130-133. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a8>.

Cite this as: Manchame-Moreno RF, Borrayo-Alvarado CA. Drug-induced autoimmune hepatitis: association with nitrofurantoin. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (December); 9(3): 130-133. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a8>.

Autor para correspondencia: Raúl Fabrizio Manchamé-Moreno. raulbrizio4@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Hepatitis autoinmune
- ▷ Nitrofurantoína
- ▷ Hepatitis autoinmune inducida por drogas
- ▷ DILI

Resumen

Mujer de 24 años de edad con historia de infección del tracto urinario (ITU) 3 semanas antes, tratada con nitrofurantoína. Comenzó con ictericia, malestar general y dolor abdominal, por lo que consultó a Urgencias, donde se evidenció elevación de transaminasas, y en estudios posteriores presentó positividad para anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos antimúsculo liso (ASMA). Se realizó biopsia hepática que mostró infiltrado de linfocitos y hepatitis de interfase, con lo que se llegó al diagnóstico de hepatitis autoinmune inducida por drogas, secundaria a nitrofurantoina, además, se inició tratamiento con corticosteroides con adecuada evolución.

Keywords

- ▷ Autoimmune hepatitis
- ▷ Nitrofurantoin
- ▷ Drug-induced autoimmune hepatitis
- ▷ DILI

Abstract

A 24-year-old female patient with a history of a urinary tract infection (UTI) treated with nitrofurantoin 3 weeks prior subsequently developed jaundice, general malaise, and abdominal pain, leading her to seek emergency care. Laboratory tests revealed elevated transaminases, and further studies showed positivity for antinuclear antibodies (ANA) and anti-smooth muscle antibodies (ASMA). A liver biopsy demonstrated lymphocytic infiltration and interface hepatitis, leading to a diagnosis of drug-induced autoimmune hepatitis secondary to nitrofurantoin. Treatment with corticosteroids was initiated with a favorable evolution.

Puntos destacados

- ▷ La nitrofurantoína es un medicamento que está fuertemente asociado a la hepatitis autoinmune inducida por fármacos.
- ▷ La hepatitis autoinmune es una enfermedad rara y supone un diagnóstico desafiante, por lo que se debe tener una alta sospecha diagnóstica.
- ▷ La hepatitis autoinmune idiopática y la inducida por drogas comparten características clínicas, bioquímicas e histológicas, por tanto, los antecedentes y la historia clínica toman elevada importancia para el adecuado diagnóstico y tratamiento.

Introducción

La hepatitis autoinmune (HAI) es una entidad crónica que produce inflamación mediada por autoanticuerpos contra el tejido hepático. Afecta principalmente a mujeres y puede ocurrir a cualquier edad. Se caracteriza por elevación de transaminasas y altos títulos de IgG. Los anticuerpos específicos como ANA y ASMA, y la biopsia hepática que muestra hepatitis de interfaz pueden guiar el diagnóstico. El espectro clínico puede ser amplio, desde fatiga y malestar hasta insuficiencia hepática aguda, presentándose en algunos casos con cirrosis que requiere trasplante hepático^{1,2}.

La etiología de la HAI no se conoce completamente, pero la predisposición genética, los desencadenantes ambientales y la desregulación inmunológica pueden estar involucrados^{1,3}.

Varios medicamentos se han asociado con la hepatitis autoinmune inducida por drogas (HAI-ID), siendo los más comunes la nitrofurantoína, la minociclina, los AINEs y las estatinas⁴. Es fundamental tener una alta sospecha de HAI-ID porque la presentación clínica puede ser la misma que la de otras enfermedades hepáticas¹.

El tratamiento generalmente incluye inmunosupresores como los corticosteroides para disminuir la respuesta inmune y prevenir la progresión de la enfermedad⁵.

Este caso clínico destaca por el corto tiempo que pasa entre el uso del medicamento y el momento que se presentan los síntomas de la paciente, nos muestra además la relevancia de conocer los efectos secundarios de los medicamentos que se utilizan a diario. Asimismo, nos enseña la importancia de un pronto y correcto diagnóstico, ya que se relaciona con una favorable evolución al inicio del tratamiento.

Caso clínico

Antecedentes y enfermedad actual

Mujer de 24 años de edad, sin antecedentes médicos relevantes. Refería una infección del tracto urinario (ITU) 3 semanas previas a la consulta, que fue tratada con nitrofurantoina durante 7 días.

Dos semanas previas a consultar comenzó con dolor abdominal localizado en el cuadrante superior derecho, opresivo, sin irradiación, de intensidad moderada. Dos días antes de acudir a Urgencias presentaba un aumento en el dolor, que en esta ocasión se asociaba con náuseas, vómitos, malestar general, artralgia, fiebre e ictericia, por lo que decidió acudir al centro hospitalario. Al interrogatorio la paciente negaba consumo de alcohol u otros tóxicos.

Exploración física

Los signos vitales mostraban taquicardia (118 latidos por minuto) estando el resto de signos vitales dentro de límites normales. En el examen físico la paciente se encontraba alerta, orientada, con mal estado general y agudamente enferma. Presentaba ictericia generalizada en piel y mucosas, corazón rítmico, sin soplos, pulmones con murmullo vesicular audible, sin ruidos patológicos, abdomen blando y depresible, y se palpaba hepatomegalia de 3 cm por debajo del margen costal y dolor a la palpación hepática.

Pruebas complementarias

Se realizaron pruebas de laboratorio y se encontraron elevaciones en las enzimas hepáticas: transaminasas (AST 2032 UI/L, ALT 2668 UI/L), fosfatasa alcalina 753 UI/L, bilirrubina total 21,59 mg/dL, bilirrubina directa 13,62 mg/dL, y bilirrubina indirecta 7,97 mg/dL, parámetros de coagulación en límites normales (tiempo de protrombina 12 segundos, INR 1,3, tiempo parcial de tromboplastina 28 segundos).

Para descartar causas virales, se obtuvieron anticuerpos contra el virus de la hepatitis A IgM, el antígeno de superficie de la hepatitis B y anticuerpos contra la hepatitis C, que resultaron todos negativos. Se descartaron causas tóxicas ya que la paciente negaba consumo de cualquier sustancia.

Se realizó una ecografía hepática y una colangiografía por resonancia magnética, que evidenciaron hepatomegalia y colecistitis acalculosa. Debido a los hallazgos inconclusos, se solicitó serología autoinmune, donde los ANA (1:80, patrón nuclear moteado) y ASMA (1:80) mostraron títulos elevados, además de inmunoglobulina G en 10,345 mg/dL, lo que dio una alta sospecha de HAI. Con estos resultados se planteó la realización de una biopsia hepática que mostró infiltración de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos, hepatitis de interfaz y ausencia de fibrosis (figura 1).

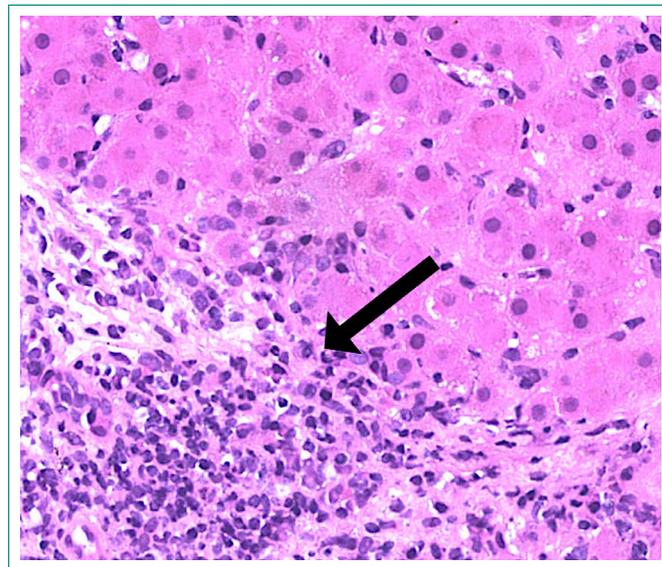


Figura 1. Biopsia hepática con tinción H&E. Se muestra infiltrado linfoplasmocítico en hígado y la característica hepatitis de interfase.

Evolución

Se inició el tratamiento con prednisolona a 50 mg/día y se programó un seguimiento en la clínica de atención ambulatoria para reducir la dosis de corticosteroides. A las 2 semanas de seguimiento la paciente mostraba pruebas de laboratorio con AST 918UI/L y ALT 999 UI/L, FA 153 UI/L, bilirrubina total en 5,8 mg/dL, con lo cual, la dosis de prednisolona se titulaba a la baja, 5 mg menos cada semana y continuó en seguimiento ambulatorio (figura 2).

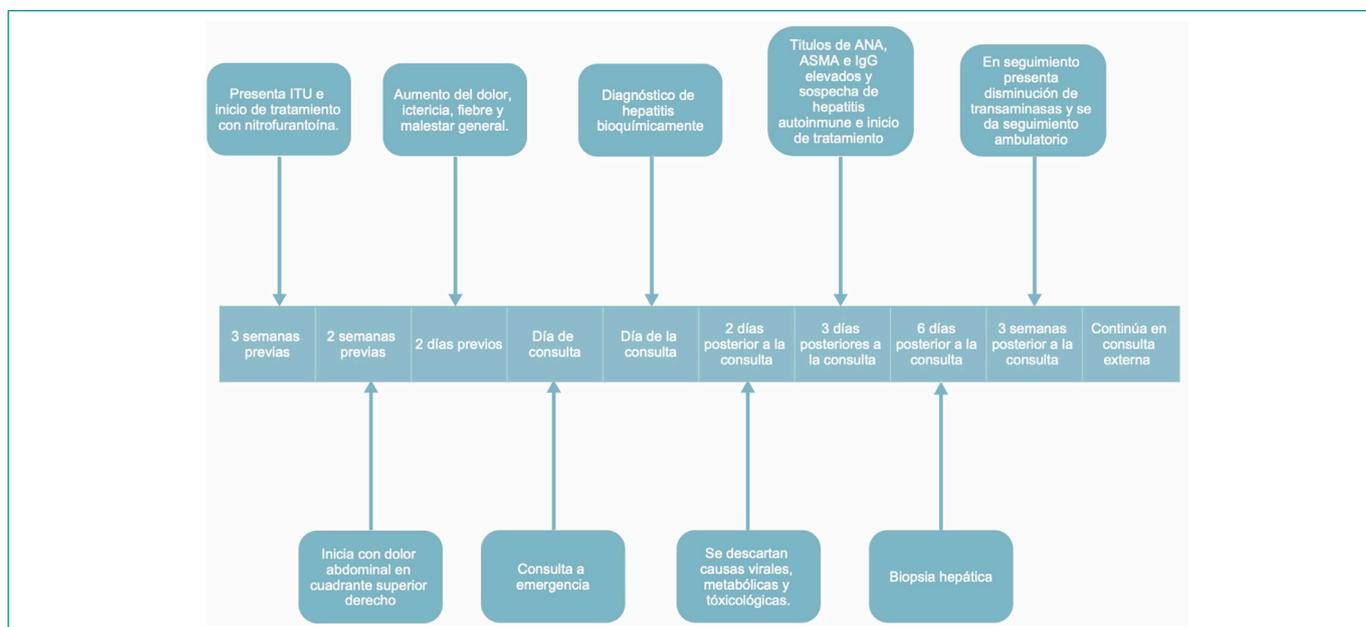


Figura 2. Línea del tiempo del diagnóstico y seguimiento de paciente.

Diagnóstico

Hepatitis autoinmune por consumo de nitrofurantoina.

Discusión

La hepatitis autoinmune inducida por drogas (HAI-ID) es una lesión hepática atípica causada por la exposición a ciertos medicamentos y representa un desafío diagnóstico dentro del espectro de la hepatitis autoinmune (HAI). La prevalencia de la HAI es de 17,4 por cada 100.000 personas, y la HAI-ID representa el 9,2% de los casos de HAI, casi todos diagnosticados retrospectivamente⁶.

Esta entidad es más común en mujeres, con una proporción de hombres a mujeres de 1:6, y un pico de incidencia en la quinta o sexta década de vida¹². La etiología de la HAI no está clara; sin embargo, en la HAI-ID, la exposición a medicamentos, siendo los más comunes la nitrofurantoina, minociclina, AINES, metildopa y estatinas, puede inducir una respuesta inmune y la activación de linfocitos T, causando inflamación y lesión hepática aguda^{4,7,8}.

En nuestro caso, se presenta una paciente sin ningún antecedente de importancia, sin embargo, al interrogatorio se pone de manifiesto la utilización de nitrofurantoina que es uno de los principales medicamentos asociados a esta entidad, por lo que el interrogatorio y la sospecha diagnóstica son puntos clave en el diagnóstico de esta patología.

La presentación clínica de la paciente de nuestro caso presenta los hallazgos clínicos comunes de la hepatitis autoinmune que incluye ictericia, dolor abdominal, malestar, fiebre y pérdida de peso. Un dato importante es que los pacientes que utilizan fármacos asociados a hepatitis autoinmune pueden desarrollar los síntomas desde la primera hasta la sexta semana después de la exposición a dicho medicamento.

El diagnóstico debe realizarse en el contexto de hepatitis aguda, con pruebas de función hepática que muestren lesión hepatocelular, con transaminasas típicamente elevadas 5 veces su valor normal, como en el caso presentado, donde se observa una clara elevación de AST y ALT, lo que nos hace sospechar de daño hepatocelular. Es por esto que deben descartarse otras causas como exposición a bebidas alcohólicas, infecciones virales y procesos metabólicos. Debido a lo anterior, se decidió realizar serología para descartar virus de hepatitis A, B y C, y en el interrogatorio se descartaron otras causas.

Para confirmar la enfermedad hepática autoinmune, los niveles de IgG, ANA, ASMA o Anti-LKM1 deben ser positivos. Nuestra paciente cumplía con la presencia de anticuerpos ANA y ASMA, además de títulos elevados de IgG por lo que orientó a una patología autoinmune del hígado.

La biopsia hepática valida el diagnóstico, con hallazgos histológicos característicos como hepatitis de interfase, infiltración de linfocitos y células plasmáticas. Hallazgos que estaban presentes en el estudio histológico de la paciente presentada, por lo que se pudo confirmar el diagnóstico de hepatitis autoinmune, también debido a que inició dentro de 1 semana posterior a la exposición de la nitrofurantoina, por lo que se concluyó como hepatitis autoinmune inducida por drogas.

El *International Hepatitis Autoimmune Study Group* ha propuesto criterios diagnósticos que combinan hallazgos serológicos e histológicos, con una puntuación >6 que confirma la HAI tipo 1 y una puntuación igual o mayor de 7 que confirma la HAI tipo 2 (**tabla 1**). En el caso de la paciente, presentaba una puntuación de 7 por lo que según los criterios, se cataloga como HAI confirmada^{1,4,9}.

Variable	Resultado	Puntos
ANA o ASMA	Título >1:40	1
ANA o ASMA	Título >1:80	2
LKM1	Título >1:40	2
SLA/LP	Cualquier valor	2
IgG	>LSN >1,1 x LSN	1 2
Histología hepática	Atípica Compatible Típica	0 1 2
Ausencia de hepatitis viral	Si No	2 0

ANA: anticuerpos antinucleares; ASMA: anticuerpos antimúsculo liso; IgG: inmunoglobulina G; LKM1: anticuerpo tipo 1 microsomal de hígado y riñón; SLA/LP: anticuerpo contra antígeno hepático soluble/antígeno hígado-páncreas; LSN: límite superior normal.
Diagnóstico probable: 6 puntos
Diagnóstico definitivo: igual o mayor de 7
Tabla adaptada de Pape S, *et al.*¹⁰.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de hepatitis autoinmune (HAI).

El tratamiento debe centrarse en la suspensión del fármaco ofensivo y en el inicio de la terapia inmunosupresora para disminuir la inflamación y la respuesta inmune. Los corticosteroides son la primera línea de tratamiento, generalmente prednisona o prednisolona a 0,5-1 mg/kg/día. El objetivo principal es alcanzar la remisión clínica y bioquímica, para luego reducir la dosis de corticosteroides. En casos refractarios o en los que se necesiten esteroides a largo plazo, se pueden utilizar inmunomoduladores como la azatioprina^{5,6,10}.

Conclusiones

Destacamos para la práctica clínica diaria del internista la importancia de reconocer esta entidad y poder tener una alta sospecha de la HAI-ID además de conocer los fármacos que se relacionan con esta, ya que los pacientes con adecuado diagnóstico y tratamiento presentan una favorable evolución.

Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso.

Bibliografía

- Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2011; 55(1): 171-82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.12.012> (último acceso oct. 2024).
- Tanaka A. Autoimmune Hepatitis: 2019 Update. *Gut Liver.* 2020; 14(4): 430-438. doi: <https://doi.org/10.5009/gnl19261> (último acceso oct. 2024).
- Ludz C, Stirnimann G, Semela D, Mertens J, Kremer AE, Sinnreich MF, *et al.* Epidemiology, clinical features and management of autoimmune hepatitis in Switzerland: a retrospective and prospective cohort study. *Swiss Med Wkly.* 2023; 153: 40102. doi: <https://doi.org/10.57187/smw.2023.40102> (último acceso oct. 2024).
- Tan CK, Ho D, Wang LM, Kumar R. Drug-induced autoimmune hepatitis: a minireview. *World J Gastroenterol.* 2022; 28(24): 2654-2666. doi: <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v28.i24.2654> (último acceso oct. 2024).
- Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: standard treatment and systematic review of alternative treatments. *World J Gas-*

- troenterol. 2017; 23(33): 6030-6048. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i33.6030> (último acceso oct. 2024).
6. Andrade RJ, Aithal GP, de Boer YS, Liberal R, Gerbes A, Regev A, *et al.* IALHG and EASL DHILI Consortium. Nomenclature, diagnosis and management of drug-induced autoimmune-like hepatitis (DI-ALH): an expert opinion meeting report. *J Hepatol.* 2023; 79(3): 853-866. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.033> (último acceso oct. 2024).
 7. García-Cortés M, Pinazo-Bandera JM, Lucena MI, Andrade RJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2024; 23(1): e0172. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.033> (último acceso oct. 2024).
 8. Sirbe C, Simu G, Szabo I, Grama A, Pop TL. Pathogenesis of autoimmune hepatitis-cellular and molecular mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(24): 13578. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms222413578> (último acceso oct. 2024).
 9. Covelli C, Sacchi D, Sarcognato S, Cazzagon N, Grillo F, Baciocchi F, Fanni D, Cacciato-re M, Maffei V, Guido M. Pathology of autoimmune hepatitis. *Pathologica.* 2021; 113(3): 185-193. doi: <https://doi.org/10.32074/1591-951X-241> (último acceso oct. 2024).
 10. Pape S, Schramm C, Gevers TJ. Clinical management of autoimmune hepatitis. *United European Gastroenterol J.* 2019; 7(9): 1156-1163. doi: <https://doi.org/10.1177/2050640619872408> (último acceso oct. 2024).

Leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente: un fenotipo intermedio en relación a una mutación heterocigota en EIF2B2

Belén Quintanilla-Carrillo^{ID}, Roberto Pertusa-Mataix^{ID}, José Salvador García-Morillo^{ID}

Unidad de Enfermedades Autoinmunes y Minoritarias del Adulto, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Recibido: 12/09/2024

Aceptado: 06/11/2024

En línea: 31/12/2024

Citar como: Quintanilla-Carrillo B, Pertusa-Mataix R, García-Morillo JS. Leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente: un fenotipo intermedio en relación a una mutación heterocigota en EIF2B2. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (diciembre); 9(3): 134-136. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a9>.

Cite this as: Quintanilla-Carrillo B, Pertusa-Mataix R, García-Morillo JS. Leukoencephalopathy with vanishing white matter: an intermediate phenotype in relation to a heterozygous mutation in EIF2B2. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (December); 9(3): 134-136. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a9>.

Autora para correspondencia: Belén Quintanilla Carrillo. quintanillacarrilobelen@gmail.com

Palabras clave

- Leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente
- EIF2B2

Keywords

- Leukoencephalopathy with vanishing white matter
- EIF2B2

Resumen

Presentación de un caso atípico de leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente (LSBE) en paciente joven con clínica compatible y mutación patogénica heterocigota en el gen EIF2B2. Este caso pone de manifiesto la importancia de la secuenciación génica en el despistaje de «enfermedades raras» como las leucoencefalopatías y presenta, por primera vez, un fenotipo intermedio de LSBE de inicio en edad adulta en relación a una mutación patogénica heterocigota en EIF2B2.

Abstract

Presentation of an atypical case of vanishing white matter disease (VWM) in a young patient with compatible clinical features and a pathogenic heterozygous mutation in the EIF2B2 gene. This case highlights the importance of gene sequencing in the diagnosis of "rare diseases" such as leukodystrophies and present, for the first time, an intermediate phenotype of VWM with adult onset associated with a heterozygous pathogenic mutation in EIF2B2.

Puntos destacados

- Este caso señala la importancia de un estudio genético ante una posible LSBE.
- Los detalles presentados imploran a realizar más estudios en el futuro para comprender cómo las variantes en heterocigosis pueden influir en el desarrollo de LSBE.

Introducción

La leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente (LSBE) es una afección del sistema nervioso central producida por una mutación en alguno de los genes que codifican las cinco subunidades del factor de iniciación de traducción EIF2B, esencial para la síntesis de proteínas¹. Se trata de una enfermedad de herencia autosómica recesiva cuya prevalencia es desconocida¹.

La forma de presentación típica es durante la infancia, con predominancia de síntomas motores (ataxia, espasticidad e hiperreflexia); mientras que, en la edad adulta, su presentación es infrecuente y se caracteriza por la aparición de cambios conductuales, deterioro cognitivo y cefaleas rebeldes al tratamiento¹. Además, los pacientes con esta enfermedad pueden desarrollar atrofia óptica y/o insuficiencia ovárica en forma de amenorrea primaria o secundaria (síndrome de ovarioleucodistrofia)^{1,2}. En la resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral se objetiva de manera característica una degeneración difusa y simé-

trica de la sustancia blanca que adquiere de manera gradual una intensidad de señal similar a la del líquido cefalorraquídeo (LCR) en secuencias T1, T2 y FLAIR¹. El diagnóstico se establece en base a la clínica, hallazgos radiológicos y estudio genético.

El curso de la enfermedad es crónico y progresivo, con exacerbaciones y un rápido deterioro clínico ante situaciones de estrés como infecciones, traumatismos o cirugías mayores^{1,2}. El pronóstico está fuertemente relacionado con la edad de aparición de los síntomas, con una progresión más lenta y menos agresiva de la enfermedad en las formas adultas^{3,4}.

Caso clínico

Antecedentes y enfermedad actual

Paciente de 36 años que acudió derivada a consultas de Medicina Interna por cuadro neurológico etiquetado como miopatía no filiada. Como único antecedente de interés los progenitores presentaban consanguinidad (primos hermanos).

La paciente refería cuadro de astenia, debilidad generalizada, artralgiás, episodios de cefaleas frecuentes, temblor en las cuatro extremidades e inestabilidad en la marcha de siete años de evolución, con un deterioro clínico progresivo e

importante limitación funcional en el momento de nuestra valoración en consultas, precisando muletas para caminar y silla de ruedas para movilizaciones largas. El cuadro se inició tras un episodio de mononucleosis infecciosa con serología positiva para virus Epstein-Barr.

Exploración física y pruebas complementarias

Se realizó autoinmunidad (anticuerpos antinucleares, anti antígeno nuclear extraíble, antineuronales, antitiroideos, anti receptor acetilcolina, anti canales de calcio, antifosfolípidos), estudio de miopatías (analítica completa con enzimas musculares, metabolismo del cobre, screening de enfermedad de Fabry y Pompe, electroneurograma y electromiograma, RMN de cráneo y columna, biopsia muscular), ecografía abdominal y exploración oftalmológica sin hallazgos patológicos.

Evolución y diagnóstico

Finalmente, ante la sospecha de una posible leucoencefalopatía, se solicitó un panel genético de leucodistrofias en el que se evidenció una mutación en heterocigosis c.638A>G en el gen EIF2B2 (p.Glu213Gly), descrita en la *Gene Mutation Database* (HGMD®) asociada a LSBE. Además, se realizó un estudio de secuenciación de ADN mitocondrial y un exoma clínico dirigido a fenotipo en el que no se objetivaron otras mutaciones.

A los 38 años la paciente consultó en la unidad de reproducción asistida por dificultad para la gestación, con malos resultados tras la estimulación ovárica que podrían traducir un fallo ovárico. Tras explicar a la paciente las opciones reproductivas a las que podía optar, teniendo en cuenta sus condicionantes reproductivos y genéticos, la paciente optó por ser madre mediante donación de gameto femenino.

Discusión

La escasa prevalencia, alta variabilidad fenotípica y ausencia de marcadores específicos convierte a la LSBE en un auténtico reto diagnóstico para el clínico. En este sentido, el estudio genético se convierte en una herramienta fundamental para confirmar el diagnóstico, prevenir exacerbaciones y favorecer un correcto asesoramiento genético en vistas a una posible descendencia.

La LSBE es una enfermedad de herencia autosómica recesiva. Hasta ahora, se han documentado casos de clínica compatible en pacientes con mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta en alguno de los genes que codifican las subunidades del factor EIF2B, mientras que los casos con mutaciones en heterocigosis son mucho más raros.

En este artículo, presentamos el primer caso descrito en la literatura de LSBE de inicio en edad adulta en relación a una mutación en heterocigosis en el gen EIF2B2 (c.638A>G). Los casos publicados con esta mutación en homocigosis se habían presentado durante la infancia, con una alta variabilidad fenotípica y un curso más agresivo que el de nuestra paciente (**tabla 1**)^{2,3,6}. Nuestro caso clínico, similar al presentado por Tian Y *et al.*⁵, plantea la posibilidad de que mutaciones en heterocigosis en los genes que codifican las subunidades de EIF2B podrían disminuir la actividad del complejo EIF2B, alterando su función fisiológica. Esta disminución de la actividad llevaría a una insuficiencia parcial de la proteína necesaria para el funcionamiento normal del sistema nervioso central, dando lugar a fenotipos intermedios de LSBE, fenómeno conocido como haploinsuficiencia.

Asimismo, la relación genotipo-fenotipo en la LSBE no está del todo bien definida. Esto podría deberse a la influencia de modificadores genéticos que afectan a la gravedad y manifestación clínica de la enfermedad, incluso en pacientes con la misma mutación. Se ha observado que la severidad de la enfermedad está estrechamente vinculada con la edad de aparición; y que, situaciones de estrés, pueden ocasionar un empeoramiento rápido y brusco de la sintomatología. Esto sugiere que la variabilidad fenotípica podría ser el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales¹⁻⁴.

Por otro lado, mutaciones en los genes que codifican las subunidades del factor EIF2B se han relacionado con la aparición de atrofia óptica e insuficiencia ovárica en forma de amenorrea primaria o secundaria (síndrome de ovario-leucodistrofia)^{1,2}. En concreto, la mutación c.638A>G en EIF2B2 parece estar fuertemente relacionada con el desarrollo de insuficiencia ovárica (**tabla 1**)^{2,3,6}.

Conclusiones

Nuestro caso clínico pone de manifiesto la importancia del estudio genético ante una posible LSBE, especialmente en aquellos pacientes con clínica compatible, agregación familiar y/o antecedentes familiares de consanguinidad; y,

Artículo	Tipo mutación	Sexo	Edad presentación (años)	Edad en la evaluación (años)	Síntomas neurológicos	Deterioro cognitivo	Atrofia óptica	Insuf. ovárica	Hallazgos RMN	Score discapacidad
Flogi A <i>et al.</i> ²	Heterocigosis compuesta	F	10	16	Espasticidad, inestabilidad marcha, disartria	-	-	+	+	2
Mierzewska H <i>et al.</i> ³	Homocigosis	F	4	17	Ataxia, disartria, temblor, espasticidad	+	+	+	+	2
Mierzewska H <i>et al.</i> ³	Homocigosis	F	2	10	Ataxia, disartria, temblor, tetraparesia espástica	+	+	-	+	3
Mierzewska H <i>et al.</i> ³	Homocigosis	F	6	7	Ataxia, hipotonía	+	-	-	+	1
Sambati L <i>et al.</i> ⁶	Homocigosis	F	1.5	37	Ataxia, tetraparesia espástica, disartria, pérdida control esfínteres.	+	-	+	+	3
Nuestro caso	Heterocigosis	F	27	36	Temblor, inestabilidad marcha, cefalea disfagia	-	-	+	-	2

Tabla 1. Características clínicas de pacientes con la mutación c.638A>G en EIF2B2 (p.Glu213Gly). Score discapacidad: 1. Camina sin ayuda, 2. Camina con ayuda, 3. Se moviliza en silla ruedas.

plantea la posibilidad de fenotipos intermedios de LSBE en pacientes portadores de una mutación patogénica en heterocigosis en alguno de los genes que codifican las cinco subunidades del factor EIF2B2. Sin embargo, son necesarios más estudios en el futuro para comprender cómo las variantes en heterocigosis pueden influir en el desarrollo de LSBE.

Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso.

Bibliografía

1. Van der Knaap MS, Fogli A, Boespflug-Tanguy O, Abbink TEM, Schiffmann R. Childhood ataxia with central nervous system hypomyelination / vanishing white matter. 2003. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. Accesible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1258/pdf/Bookshelf_NBK1258.pdf (último acceso nov. 2024).
2. Fogli A, Rodríguez D, Eymard-Pierre E, Bouhour F, Labauge P, Meaney BF, et al. Ovarian failure related to eukaryotic initiation factor 2B mutations. *Am J Hum Genet.* 2003; 72(6): 1544-50. doi: <https://doi.org/10.1086/375404> (último acceso nov. 2024).
3. Mierzewska H, van der Knaap M, Scheper G, Jurkiewicz E, Schmidt-Sidor B, Szymańska K. Case report leukoencephalopathy with vanishing white matter due to homozygous EIF2B2 gene mutation. First Polish cases. *Folia Neuropathologica.* 2006; 44(2): 144-148. Accesible en: <https://www.termedia.pl/Case-report-Leukoencephalopathy-with-vanishing-white-matter-due-to-homozygous-EIF2B2-gene-mutation-First-Polish-cases,20,6223,1,1.html>. (último acceso nov. 2024).
4. Fogli A, Schiffmann R, Bertini E, Ughetto S, Combes P, Eymard-Pierre E, et al. The effect of genotype on the natural history of eIF2B-related leukodystrophies. *Neurology.* 2004; 62(9): 1509-17. doi: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000123259.67815.db> (último acceso nov. 2024).
5. Tian Y, Liu Q, Zhou Y, Chen XY, Pan Y, Xu H, et al. Identification of a novel heterozygous mutation in the EIF2B4 gene associated with vanishing white matter disease. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022; 10: 901452. doi: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.901452> (último acceso nov. 2024).
6. Sambati L, Agati R, Bacci A, Bianchi S, Capellari S. Vanishing white matter disease: an Italian case with A638G mutation in exon 5 of EIF2B2 gene, an unusual early onset and a long course. *Neurol Sci.* 2013; 4(7): 1235-8. doi: <https://doi.org/10.1007/s10072-012-1129-3> (último acceso nov. 2024).

Ictus isquémico por endocarditis trombótica no bacteriana

Eduardo Castiñeira-Córcoles^{ID}, Sandra Lamrani-Castellanos^{ID}

Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España

Recibido: 02/06/2024

Aceptado: 07/11/2024

En línea: 31/12/2024

Citar como: Castiñeira-Córcoles E, Lamrani-Castellanos S. Ictus isquémico por endocarditis trombótica no bacteriana. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (diciembre); 9(3): 137-139. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a10>.

Cite this as: Castiñeira-Córcoles E, Lamrani-Castellanos S. Ischemic stroke due to nonbacterial thrombotic endocarditis. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (December); 9(3): 137-139. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a10>.

Autor para correspondencia: Eduardo Castiñeira Córcoles. eduucc98@gmail.com

Palabras clave

- Endocarditis trombótica no bacteriana
- Ictus isquémico

Resumen

La endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB), antes conocida como endocarditis marántica, es una entidad muy poco frecuente en la práctica clínica. Se expone a continuación el caso clínico de una paciente con antecedente de neoplasia pulmonar que presentó ictus isquémico como manifestación de dicha enfermedad, el diagnóstico a través de la clínica y la ecocardiografía, el tratamiento anticoagulante y el mal pronóstico a corto plazo.

Keywords

- Nonbacterial thrombotic endocarditis
- Ischemic stroke

Abstract

Nonbacterial thrombotic endocarditis (NBTE), formerly known as marantic endocarditis, is a very rare entity in clinical practice. The clinical case of a patient with a history of lung neoplasia who presented ischemic stroke as a manifestation of said disease is presented below as well as its diagnosis through clinical and echocardiography, anticoagulant treatment and a very poor prognosis.

Puntos destacados

- La endocarditis marántica o ETNB es una entidad poco frecuente asociada a estados protrombóticos (neoplasias, trombofilias, etc.), que puede condicionar embolismos de repetición.
- Precisa de una alta sospecha diagnóstica y un despistaje de enfermedad infecciosa relacionada.

y portadora de hemofilia. Hipertensión arterial tratada con enalapril con buen control. Antecedente de adenocarcinoma pulmonar en lóbulo superior derecho (LSD) estadio IV B con mutación EGFR positiva (exón 19), en tratamiento con afatinib.

Ictus isquémico en arteria cerebral media izquierda de etiología cardioembólica no tratado por mejoría. Fibrilación auricular paroxística anticoagulada con enoxaparina.

Introducción

La endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB) es una entidad poco frecuente, encontrada la mayoría de veces en autopsias. Se caracteriza por el depósito de trombos plaquetarios estériles sobre las válvulas del corazón.

No tiene predilección por sexo y puede ocurrir a cualquier edad, aunque es más frecuente entre la cuarta y octava década de la vida. Se debe pensar en ella en pacientes con neoplasias activas o enfermedades reumatológicas que presenten signos o síntomas de embolización a distancia, en ausencia de fiebre o clínica infecciosa¹.

Caso clínico

Antecedentes

Mujer de 56 años. Fumadora de 4/5 cigarrillos diarios con un consumo acumulado de 9 años/paquete. Sin hábito enólico. Alergia al ácido acetil salicílico

Enfermedad actual

Mujer de 56 años trasladada a Urgencias por SVB por presentar unos minutos después de levantarse, sobre las 8 de la mañana, episodio de pérdida de fuerza en hemicuerpo izquierdo, desviación de la comisura bucal y mirada hacia su derecha, con disminución del nivel de consciencia y baja respuesta a estímulos.

Exploración física

- Constantes: Glucemia: 100 mg/dL, TA: 137/81 mmHg, Tª: 36,9°C, FC: 97 lat/min, Sat O₂: 100% basal, TAM: 95 mmHg.
- Auscultación cardiaca: Rítmica, sin soplos ni rones.
- Auscultación respiratoria: Hipoventilación en hemitórax derecho.
- Sin estigmas cutáneos de embolia periférica.
- Exploración neurológica: Escala de ictus del NIH (NIHSS). Desviación OC a la derecha. Hemianopsia homónima derecha. Paresia facial derecha leve. Hemiparesia izquierda. Hipoestesia izquierda. Disartria moderada. Extinción parcial.

Pruebas complementarias

Análítica sanguínea:

- Bioquímica: Creatinina 1,15 mg/dL (normal 0,50-0,90 mg/dL), FG 53,17 mL/min (normal >60), troponina T ultrasensible 110 ng/L (normal 0-14), PCR 3,55 (normal <0,50), proBNP 2394 pg/mL (normal 0-125 pg/mL).
- Hemograma: Leucocitos 11340 (normal 4500-11000), hemoglobina 11,30 g/dL (normal 11,50-16 g/dL), plaquetas 181000 (normal 150000-400000).
- ECG: Ritmo sinusal. PR<0,2. QRS<0,12. Sin alteraciones de la repolarización.
- RX PA de tórax: Masa pulmonar en LSD ya conocida (figuras 1 y 2).
- TC craneal multimodal urgente: Hallazgos compatibles con signos de isquemia precoz en territorio superficial de la ACM derecha (frontoparietal).
- AngioTC craneal: Oclusión de M2 derecha (figura 3).

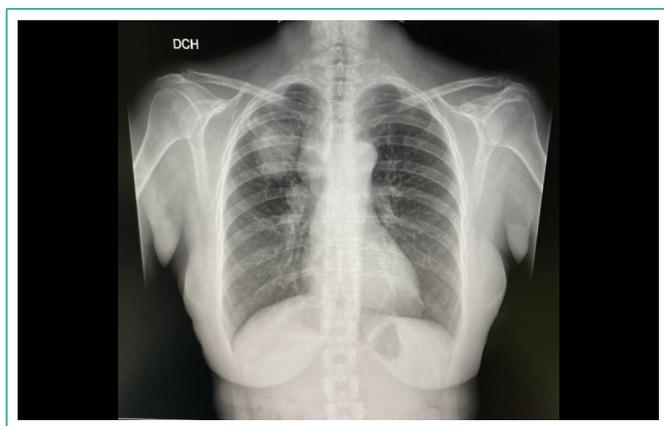


Figura 1. RX de tórax PA con masa ya conocida en LSD.



Figura 2. TC de tórax con contraste donde se observan hallazgos similares con mayor definición.



Figura 3. Angio TC craneal con contraste con oclusión de segmento M2 en arteria cerebral media derecha.

Evolución y diagnóstico

Se realizó trombectomía mecánica primaria y la paciente fue ingresada en la unidad de Ictus. Durante la exploración física en planta, se objetivó nueva aparición de soplo sistólico en borde esternal izquierdo (no auscultado previamente), lo que motivó la solicitud de ecocardiografía transtorácica (ETT) y transesofágica (ETE) (figura 4), concluyendo la presencia de insuficiencia mitral ligera (grado II) con dos jets, uno hacia el septo interauricular y otro hacia cara lateral, así como una gran vegetación sobre válvula mitral.

La imagen se encontraba anclada en la válvula mitral, localizada a nivel de P3-A3, que incluía la comisura, con un diámetro de 13x12mm, adherida a la cara auricular, siguiendo el movimiento de los velos, que generaba un ligero aumento de gradiente transmitral (gradiente medio 4 mmHg), sin producir estenosis significativa, y la insuficiencia mitral ya descrita (R PISA 4,24mm).

Dado el contexto clínico (sin fiebre ni sintomatología infecciosa), y puesto que todos los hemocultivos solicitados durante el ingreso (3) resultaron negativos, se concluyó que podría corresponder a una masa trombótica estéril adherida a ese nivel, compatible con endocarditis marántica.

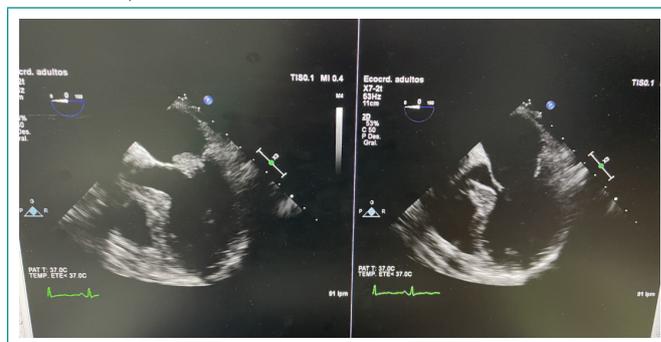


Figura 4. Ecocardiografía transesofágica donde se observa gran vegetación sobre válvula mitral.

Discusión y conclusiones

La endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB), también conocida como endocarditis marántica, constituye un tipo de endocarditis no infecciosa caracterizada por el depósito de trombos plaquetarios estériles en las válvulas cardíacas. Las válvulas más comúnmente afectadas son la aórtica y la mitral, siendo las válvulas sanas más susceptibles que las ya dañadas. Esta afección presenta una tendencia a la formación de émbolos en aproximadamente el 42% de los casos. Se trata de una patología infrecuente, cuya identificación se realiza principalmente en autopsias. Es más prevalente entre la cuarta y la octava década de la vida, sin una clara preferencia por uno u otro sexo^{1,2}.

La ETNB se observa con mayor frecuencia en pacientes con neoplasias malignas avanzadas (por ejemplo, adenocarcinoma de pulmón, colon, ovario, vías biliares, próstata, páncreas y tumores productores de mucina), así como en aquellos con enfermedades reumatológicas como lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome antifosfolípido (SAF), artritis reumatoide (AR), entre otras. Además, puede desarrollarse como complicación de procesos agudos tales como sepsis, infecciones (como neumonía, pielonefritis, y tuberculosis) o quemaduras extensas³.

La mayoría de los pacientes con ETNB permanecen asintomáticos hasta que se presenta un episodio de embolización, que puede afectar diversos órganos como el SNC, el bazo, los riñones, la piel y las extremidades. Es importante señalar que la fiebre y otros signos clínicos de infección suelen estar ausentes. Además, durante la exploración física, menos de la mitad de los pacientes presenta un soplo cardíaco detectable.

Para el diagnóstico, se recomienda realizar una analítica sanguínea que incluya hemograma, pruebas bioquímicas, de coagulación y autoinmunidad, así como tres hemocultivos, serologías y PCR para *Coxiella*, *Legionella* y *Brucella*. Asimismo, es fundamental llevar a cabo una búsqueda de malignidad oculta mediante pruebas complementarias dirigidas. En pacientes con sospecha de afectación del SNC, se debe solicitar un TAC/RM cerebral. También es recomendable realizar una ETT y ETE para evaluar la presencia de vegetaciones valvulares¹.

La principal entidad para incluir en el diagnóstico diferencial en estos casos sería la endocarditis infecciosa. Dado el antecedente de neoplasia pulmonar avanzada, con hemocultivos negativos, sin signos ni síntomas que sugieran la presencia de una enfermedad infecciosa, y apoyándonos en la presencia de una vegetación sobre la válvula mitral con embolismos recurrentes en SNC a pesar de anticoagulación, el diagnóstico más probable en este contexto es la ETNB^{1,4}.

El tratamiento de elección en la actualidad es la anticoagulación, utilizando heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF). Las indicaciones para la cirugía, como la escisión de vegetaciones o el reemplazo valvular, son las mismas que para la endocarditis infecciosa, como en casos de insuficiencia cardíaca o rotura aguda de válvula, pero diversos estudios sugieren que la prevención de embolismo recurrente constituye la principal razón para la intervención quirúrgica. Es fundamental tratar las causas subyacentes que dan lugar a la ETNB⁴.

En el caso de la paciente en cuestión, se reportó su fallecimiento a los pocos meses debido a un nuevo evento isquémico, esta vez afectando los miembros inferiores.

Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso.

Bibliografía

1. Bauer KA. Nonbacterial thrombotic endocarditis. In Douketis JD (Ed). UpToDate. Waltham, Mass. 2024. Accesible en: <https://www.uptodate.com/contents/nonbacterial-thrombotic-endocarditis> (último acceso nov. 2024).
2. Llenas-García J, Guerra-Vales JM, Montes-Moreno S, López-Ríos F, Castellón-Fernández FJ, Chimeno-García J. Endocarditis trombótica no bacteriana: estudio clínico-patológico de una serie necrópsica. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60(5): 493-500. doi: [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(07\)75066-2](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(07)75066-2) (último acceso nov. 2024).
3. Herrera de Pablo P, Esteban Esteban E, Giménez Soler JV, Pareja Martínez A, Moscoso del Prado J. Endocarditis trombótica no bacteriana como manifestación inicial de neoplasia pulmonar. *An Med Interna*. 2004; 21(10): 495-7. doi: <https://doi.org/10.4321/s0212-71992004001000007> (último acceso nov. 2024).
4. Martín Guerra JM, Martín Asenjo M, Iglesias Pérez C, Dueñas Gutiérrez CJ, Gil González I. Endocarditis trombótica no bacteriana: un estado de hipercoagulabilidad. *Med Clín Prác*. 2019; 2(1): 6-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2018.11.003> (último acceso nov. 2024).

Mucho cuidado si ves aparecer la «aleta de tiburón»

Emilio Blanco-López¹, Ignacio Sánchez-Pérez¹, Alfonso Freites-Esteves¹, Giulio D'Ascoli, Laura Esteban-Lucía¹

Servicio de Cardiología, Unidad Hemodinámica, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

Recibido: 02/06/2024

Aceptado: 07/11/2024

En línea: 31/12/2024

Citar como: Blanco-López E, Sánchez-Pérez I, Freites-Esteves A, D'Ascoli G, Esteban-Lucía L. Mucho cuidado si ves aparecer la «aleta de tiburón». Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (diciembre); 9(3): 140-142. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a11>.

Cite this as: Blanco-López E, Sánchez-Pérez I, Freites-Esteves A, D'Ascoli G, Esteban-Lucía L. Beware of the "shark fin pattern". Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (December); 9(3): 140-142. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a11>.

Autor para correspondencia: Emilio Blanco-López. emilioblanco96@gmail.com

Palabras clave

- Electrocardiograma
- Patrón de «aleta de tiburón»
- Síndrome coronario agudo

Keywords

- Electrocardiogram
- Shark fin pattern
- Acute coronary syndrome

Resumen

El electrocardiograma (ECG) continúa siendo la herramienta diagnóstica fundamental para guiar el manejo terapéutico de pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo (SCA). Además del ascenso del segmento ST, existen patrones electrocardiográficos que, por implicar alto riesgo, requieren el planteamiento de una estrategia de revascularización precoz. Describimos el caso de un paciente que consultó por clínica anginosa, objetivándose en el ECG el denominado patrón de «aleta de tiburón».

Abstract

The electrocardiogram continues playing a crucial role in the diagnosis and treatment of patients with suspicion of acute coronary syndrome. Apart from the ST segment elevation, there are some electrocardiographic patterns that are associated to worse prognosis, making necessary a faster reperfusion strategy. We present the case of a man who was admitted to the hospital for an episode of acute chest pain, presenting a curious electrocardiographic pattern commonly named "shark fin pattern".

Puntos destacados

- El patrón electrocardiográfico de «aleta de tiburón» es una forma infrecuente de presentación del síndrome coronario agudo (SCA).
- Su reconocimiento es fundamental para plantear estrategias de revascularización más prioritarias y un manejo más agresivo, ya que implica peor pronóstico.

Introducción

El infarto agudo de miocardio constituye el síndrome cardiovascular agudo más frecuente, suponiendo una de las principales causas de morbilidad a nivel mundial. En este escenario, el ECG juega un papel fundamental, representando la piedra angular que guía tanto el diagnóstico como el manejo terapéutico, que en algunos casos ha de realizarse de manera emergente. A continuación, presentamos el particular caso de un varón de 78 años que consultó en Urgencias por dolor torácico, objetivándose un infrecuente patrón electrocardiográfico.

Caso clínico

Antecedentes

Varón de 78 años con factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, dislipemia, sobrepeso y tabaquismo activo de un paquete diario; sin cardiopatía conocida ni otros antecedentes de interés.

Enfermedad actual

El paciente fue derivado en UVI móvil al servicio de Urgencias hospitalario desde su centro de salud, donde consultó por un cuadro de dolor centro-torácico, opresivo, irradiado a la región mandibular y acompañado de cortejo vegetativo en forma de diaforesis, de unos 20 minutos de duración. El paciente refería episodios autolimitados similares los días previos, aunque en esta ocasión de mayor intensidad y asociado a un episodio sincopal del cual no había sido consciente.

Exploración física

A su llegada a Urgencias, la exploración física mostró una frecuencia cardiaca de 60 lpm, tensión arterial de 169/89 mmHg y saturación de oxígeno de 98% basal. La auscultación cardiopulmonar fue rítmica, sin soplos y con murmullo vesicular conservado. El paciente presentaba aceptable estado general y se encontraba asintomático para dolor torácico (bajo tratamiento con nitroglicerina en perfusión intravenosa), eupneico en reposo y sin focalidad neurológica.

Pruebas complementarias, evolución y diagnóstico

Se realizó ECG, que mostraba un ritmo sinusal a 60 lpm, eje normal, QRS estrecho y alteraciones de la repolarización con ondas T negativas en V1-V2 y aVL, sin otros datos de isquemia aguda (**figura 1**). En la analítica de sangre, destacó una troponina T ultrasensible de 107 ng/L y un NT-proBNP de 650 pg/mL, sin otros hallazgos significativos. La radiografía de tórax resultó anodina.

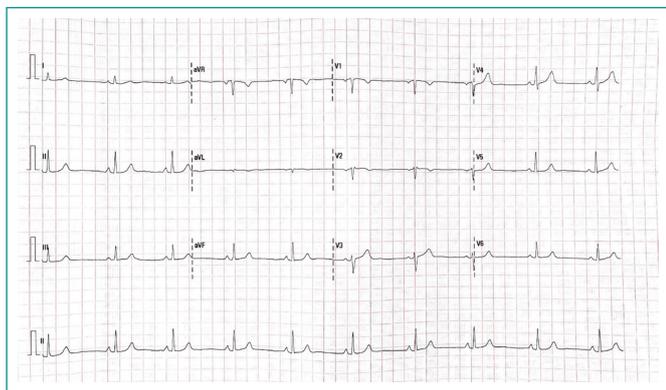


Figura 1. Electrocardiograma de 12 derivaciones a la llegada del paciente a urgencias (sin dolor torácico).

Ante los mencionados hallazgos, se avisó para valoración cardiológica, durante la cual, el paciente comenzó súbitamente con dolor torácico de idénticas características al previamente descrito e impresión de mal estado general. Se repitió ECG, que en este caso mostró un ritmo sinusal a 95 lpm, extrasistolia ventricular con morfología de bloqueo de rama derecha y eje superior, y en las derivaciones precordiales V1-V5 destacó una llamativa fusión del QRS-ST-T que daba lugar a una onda única de polaridad positiva y morfología triangular, conocida como *shark fin pattern* o patrón de «aleta de tiburón» (figura 2). En ese momento se realizó POCUS a pie de cama que mostraba alteraciones de la contractilidad segmentaria (hipocinesia/acinesia) restringidas a nivel anterior y anteroseptal desde segmentos basales hasta apicales, correspondientes con el territorio anatómico de la arteria descendente anterior (DA) (vídeo 1). Ante la sospecha de SCA con elevación del ST (SCACEST), se administró doble carga antiagregante, se aumentó el ritmo de infusión de la perfusión de nitroglicerina y se contactó con Hemodinámica para activar código infarto.

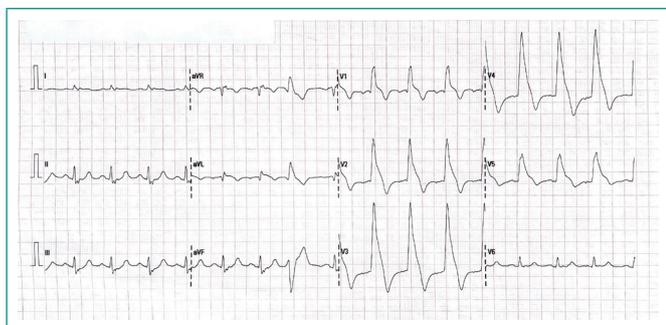
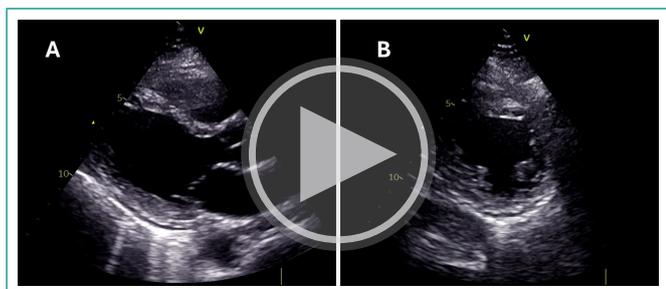


Figura 2. Electrocardiograma de 12 derivaciones durante el episodio de dolor torácico en urgencias. *Shark fin pattern* o patrón de «aleta de tiburón» en precordiales (V1-V5).



Vídeo 1. POCUS. Planos paraesternal longitudinal (A) y transversal (B) que muestran alteraciones de la contractilidad segmentaria a nivel anterior y anteroseptal (basal-medio-apical).

En la coronariografía se objetivó, a nivel de la DA proximal, una placa aterosclerótica complicada con aspecto de úlcera y abundante material trombótico

suboclusivo, que condicionaba un flujo distal lento –TIMI 2– (figura 3). Inmediatamente tras el paso de guía a través de la lesión, se produjo oclusión arterial y episodio de fibrilación ventricular (FV) con parada cardiorrespiratoria, que requirió una desfibrilación con 360 J (efectiva). A continuación, se procedió a la angioplastia primaria mediante tromboaspiración (obteniendo abundante material trombótico) y posterior implante de un *stent* directo farmacológico de 4 x 12 mm, quedando buen resultado angiográfico y flujo distal TIMI 3 (vídeo 2).

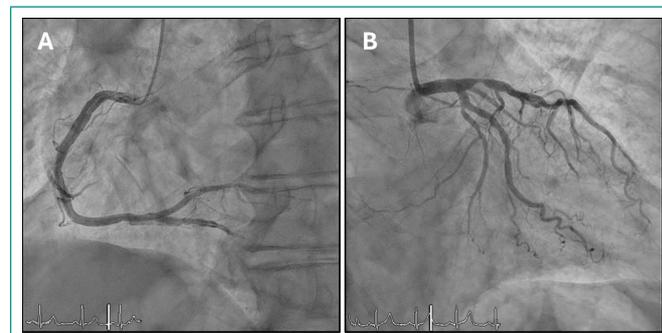
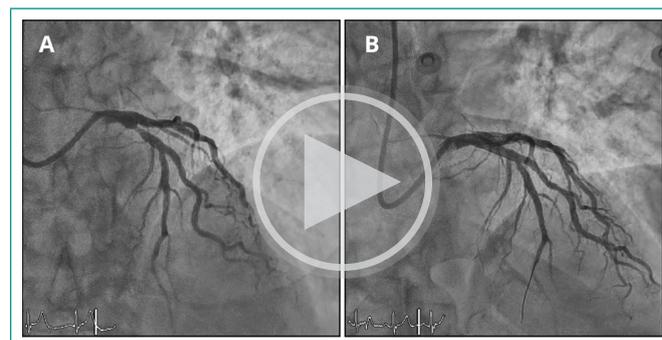


Figura 3. Árbol coronario derecho (A) e izquierdo (B) con imagen de placa aterosclerótica complicada con aspecto de úlcera y abundante material trombótico suboclusivo en DA proximal.



Vídeo 2. Aspecto angiográfico de la lesión responsable en DA proximal pre (A) y post (B) angioplastia primaria. Buen resultado angiográfico final y flujo distal TIMI 3.

Tras ingreso en UCI, se realizó ecocardiograma transtorácico que mostró nuevamente alteraciones de la contractilidad segmentaria en territorio de DA, condicionando una fracción de eyección del ventrículo izquierdo ligeramente reducida (45%), sin otros hallazgos. También se completó la seriación enzimática, obteniendo un pico de troponina T de 635 ng/L, que confirmó el diagnóstico definitivo de infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación transitoria del ST.

Durante su estancia en planta, la evolución del paciente resultó favorable, sin recurrencia de eventos arrítmicos y progresiva mejoría de la situación clínica y hemodinámica. Se completó el estudio y se ajustó el tratamiento, pudiendo ser dado de alta a su domicilio a los pocos días.

Discusión y conclusiones

El ECG de 12 derivaciones sigue representando la herramienta diagnóstica fundamental ante la sospecha de SCA. De hecho, las últimas guías de práctica clínica recomiendan que, ante cualquier paciente que consulte por clínica compatible con SCA, se realice (y sea interpretado por personal cualificado), un ECG en los primeros diez minutos desde su llegada¹.

Su importancia radica en que, en función de la presencia o ausencia de elevación del segmento ST, los pacientes se asignarán a dos procesos diagnóstico-terapéuticos bien diferenciados: mientras que los primeros requerirán de un tratamiento de reperfusión emergente, en aquellos sin ascenso del ST, por lo

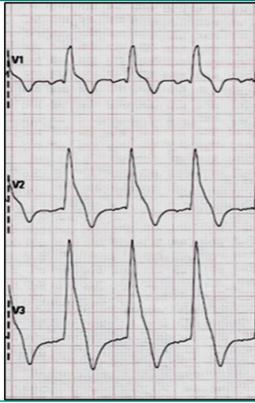
Patrón de «aleta de tiburón»		
Imagen ECG		
Características	Elevación descendente del segmento ST ≥ 2 mm en precordiales derechas (V1-V3), seguida de ondas T negativas.	Onda única de amplitud ≥ 1 mV, morfología triangular y polaridad positiva formada por la fusión de los complejos QRS-ST-T en las derivaciones que exploran la región isquémica.
Patología	Síndrome de Brugada (patrón tipo I)	Síndrome coronario agudo de alto riesgo / Enfermedad vasoespástica coronaria

Tabla 1. Diagnóstico diferencial del patrón de «aleta de tiburón».

general, se podrá optar por una estrategia de revascularización menos prioritaria. Esto tiene que ver con que la elevación del segmento ST constituye el signo más sensible de oclusión coronaria aguda.

Sin embargo, existen patrones electrocardiográficos que, sin cursar necesariamente con elevación persistente del ST, podrían traducir oclusión coronaria y/o isquemia grave, haciendo necesaria la puesta en marcha de un tratamiento de reperfusión urgente. Entre todos ellos, hay que hacer especial mención al denominado patrón de «aleta de tiburón» o *shark fin pattern*, que es el que desarrolla el protagonista de este caso clínico.

Si bien es cierto que, por lo general, solemos asociar el patrón de «aleta de tiburón» con la elevación descendente del ST en precordiales derechas típica del patrón tipo 1 del síndrome de Brugada², este nombre también se utiliza para hacer referencia a un patrón no tan conocido pero altamente sugestivo de isquemia grave.

El *shark fin pattern* consiste en una onda única, gigante (amplitud ≥ 1 mV), de morfología triangular y polaridad positiva que se forma por la fusión del complejo QRS, con el segmento ST y la onda T en aquellas derivaciones que exploran la región isquémica, dando lugar a esta morfología tan peculiar que recuerda a la aleta de un tiburón^{3,4} y que conviene diferenciar del descrito en relación al síndrome de Brugada (tabla 1).

Son varios los estudios que han analizado la prevalencia e implicaciones pronósticas de este patrón. El más importante de ellos fue un estudio italiano que reclutó a 428 pacientes con diagnóstico de IAMCEST, identificando a aquellos que presentaban el mencionado patrón. En este estudio⁵, la prevalencia fue de tan solo el 1,4%, sin embargo, su presencia se asoció, de forma estadísticamente significativa, a peor pronóstico en forma de mayor mortalidad intrahospitalaria a expensas de una mayor tasa de desarrollo de *shock* cardiogénico. Por lo general, este patrón se asoció con amplios territorios afectados por la isquemia como consecuencia de lesiones oclusivas o subocclusivas de segmentos proximales de las principales arterias coronarias. Además, estos pacientes se caracterizaron por presentar inestabilidad hemodinámica y eléctrica, con mayor tasa de arritmias ventriculares y de requerimiento de soporte mecánico en comparación con el resto de los pacientes que ingresaban por IAMCEST.

En el caso que se ha presentado previamente, el paciente presentó una evolución favorable. Sin embargo, la forma de presentación clínica fue con síncope, posterior parada cardiaca recuperada por FV y disfunción ventricular

post revascularización. Todo ello pone de manifiesto que, pese a tratarse un patrón electrocardiográfico poco común, sería fundamental concienciar a los profesionales acerca de la importancia de su reconocimiento para, en caso de identificarlo, poner en marcha estrategias terapéuticas más agresivas⁶ y rápidas y, de esta forma, minimizar la agresividad del «tiburón».

Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso.

Bibliografía

- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2023; 44(38): 3720-3826. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191> (último acceso nov. 2024).
- Rodríguez-Muñoz, D, del Val-Martín, D, Zamorano Gómez JL. Síndrome de Brugada. *Medicine. Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.* 2017; 12(38): 2282-2285. doi: <https://doi.org/10.1016/j.med.2017.07.004> (último acceso nov. 2024).
- Jaiswal AK, Shah S. Shark fin electrocardiogram: a deadly electrocardiogram pattern in ST-elevation myocardial infarction (STEMI). *Cureus.* 2021; 13(6): e15989. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.15989> (último acceso nov. 2024).
- Ono R, Iwahana T, Kato H, Aoki K, Kobayashi Y. Shark fin sign. *Am J Med.* 2024; 137(2): e35-37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2023.10.004> (último acceso nov. 2024).
- Cipriani A, D'Amico G, Brunello G, Perazzolo Marra M, Migliore F, Cacciavillani L, et al. The electrocardiographic "triangular QRS-ST-T waveform" pattern in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: incidence, pathophysiology and clinical implications. *J Electrocardiol.* 2018; 51(1): 8-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2017.08.023> (último acceso nov. 2024).
- Hasibuan FS, Intan RE, Wilujeng HRT, Octora TN, Dharmajati BB, Gandi P, et al. Triangular QRS-ST-T waveform electrocardiographic pattern in acute myocardial infarction: a case report from a limited-resources hospital. *Am J Case Rep.* 2020; 21: 1-6. doi: <https://doi.org/10.12659/AJCR.926360> (último acceso nov. 2024).

«Cristales verdes de la muerte»: un hallazgo poco común en la puerta de Urgencias

Paloma Fernández-Martín¹, Ramiro Antonio Torrado-Carrión², Marta García-Corbalán²

¹Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, España

²Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, España

Recibido: 14/09/2024

Aceptado: 13/11/2024

En línea: 31/12/2024

Citar como: Fernández-Martín P, Torrado-Carrión RA, García-Corbalán M. «Cristales verdes de la muerte»: un hallazgo poco común en la puerta de Urgencias. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (diciembre); 9(3): 143-146. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a12>.

Cite this as: Fernández-Martín P, Torrado-Carrión RA, García-Corbalán M. "Green crystals of death": a rare finding at the emergency room. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (December); 9(3): 143-146. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a12>.

Autora para correspondencia: Paloma Fernández Marín. pfernandezmartin@salud.madrid.org

Palabras clave

- ▷ Infección neumocócica
- ▷ Fallo hepático agudo
- ▷ Inclusiones verde azuladas
- ▷ Valor clínico

Resumen

La presencia de inclusiones verde azuladas en neutrófilos, conocidas como «cristales verdes de la muerte», es un hallazgo infrecuente en sangre periférica. Su origen es desconocido, asocian fallo hepático agudo en pacientes críticamente enfermos y presentan altas tasas de mortalidad, variando del 30-100%, en las siguientes 24-72 horas. Su presencia ha de considerarse como un marcador de mal pronóstico, siendo comunicado por el especialista de Laboratorio clínico al equipo médico para prevenir el fracaso multiorgánico. Se describe aquí un caso de inclusiones citoplasmáticas verde azuladas en una paciente con shock séptico y fallo hepático agudo secundario a infección por neumococo.

Keywords

- ▷ Pneumococcal infection
- ▷ Acute liver failure
- ▷ Blue-green inclusions
- ▷ Clinical value

Abstract

The presence of blue-green inclusions in neutrophils, formerly known as "green crystals of death", is a rare finding on peripheral blood smear. The exact nature is unknown, associated with acute liver injury in critically ill patients and high mortality rate, which varies from 30-100% within the next 24-72 hours. Their presence must be considered as a critical value and the clinical laboratory specialist must report its finding to the physicians in order to prevent multi-organ failure. We present a case of blue-green cytoplasmic neutrophilic inclusions in a patient with septic shock and acute liver injury secondary to pneumococcal infection.

Puntos destacados

- ▷ La presencia de «cristales verdes de la muerte», secundaria a infección por neumococo, es excepcional en la bibliografía consultada.
- ▷ Su presencia se asocia con fallo hepático y altas tasas de mortalidad.
- ▷ Su identificación se debe comunicar con inmediatez al médico responsable.

Introducción

Las inclusiones verde azuladas presentes en el citoplasma de los neutrófilos y/o monocitos son un hallazgo infrecuente que asocia una mortalidad elevada en las primeras 24-72 horas^{1,2,3}. Han sido descritas en pacientes críticos con fallo hepático agudo, atribuido a un fallo multiorgánico, sepsis, trasplante o a la COVID-19, entre otras causas. La naturaleza y composición de dichas inclusiones es aún desconocida. Dado que en la mayoría de los casos se objetiva elevación de transaminasas, se cree que las inclusiones se originan por la necrosis de los hepatocitos, liberando pigmentos de depósito intracelular derivados de la degradación lisosomal como la lipofuscina^{1,2}. Otra hipótesis es que sean secundarios al depósito de productos biliares circulantes en el torrente sanguíneo como la biliverdina³, que posteriormente pueden ser fagocitados por los neutrófilos y/o monocitos dando lugar a dichas inclusiones^{2,3}.

La nomenclatura utilizada en la literatura es muy variable, definiendo dichos hallazgos citoplasmáticos como «inclusiones verdosas», «inclusiones azul verdosas» o «cristales verdes de la muerte» entre otros nombres^{2,3}. Sin embargo, la descripción morfológica es consistente en las diferentes publicaciones: cuerpos con forma circular u ovalada, con bordes mal definidos, de color verde azulado y birrefringentes^{2,6}. La identificación de estas inclusiones es muy difícil, ya que están en un porcentaje muy bajo del total de los neutrófilos o monocitos visualizados al microscopio, variando entre 1 y 10%^{3,5,6}.

A continuación, se presenta el caso de una paciente de 75 años con fallo hepático severo secundario a infección por neumococo.

Caso clínico

Antecedentes, enfermedad actual y exploración física

Mujer de 75 años que acudió al servicio de Urgencias por cuadro de tos, expectoración blanquecina y mucosidad de tres días de evolución. Como antecedentes médicos presentaba deterioro cognitivo grave de origen degenerativo y vascular que condicionaba dependencia total para las actividades básicas de la vida diaria.

A su llegada a Urgencias, se encontraba hemodinámicamente estable y afebril. Eupneica en reposo con cánulas nasales con flujo de 2 litros de oxígeno (O₂) por minuto y saturación de O₂ del 96 %. También, presentaba un murmullo vesicular conservado con roncus dispersos.

Pruebas complementarias, evolución y diagnóstico

Se solicitó analítica sanguínea en la que destacaba una proteína C reactiva (PCR) de 34,7 mg/L sin otros datos de interés, una radiografía de tórax sin hallazgos relevantes (figura 1) y test de antígeno para infección por SARS-CoV-2 e *influenzae* A y B negativos.



Figura 1. Radiografía de tórax sin hallazgos

La paciente fue dada de alta del servicio de Urgencias dada la estabilidad hemodinámica con diagnóstico de infección de vía respiratoria sin datos de alarma.

Tras 48 horas del alta, la paciente acudió de nuevo Urgencias por empeoramiento de la clínica respiratoria. En la exploración física destacaba una taquipnea a 30 respiraciones por minuto, roncus en hemitórax derecho y crepitantes bibasales.

Por ello, se solicitó nueva radiografía de tórax donde se objetivaban infiltrados de características alveolo intersticiales de distribución difusa de predominio en lóbulo superior derecho (figura 2) y una analítica de urgencias.

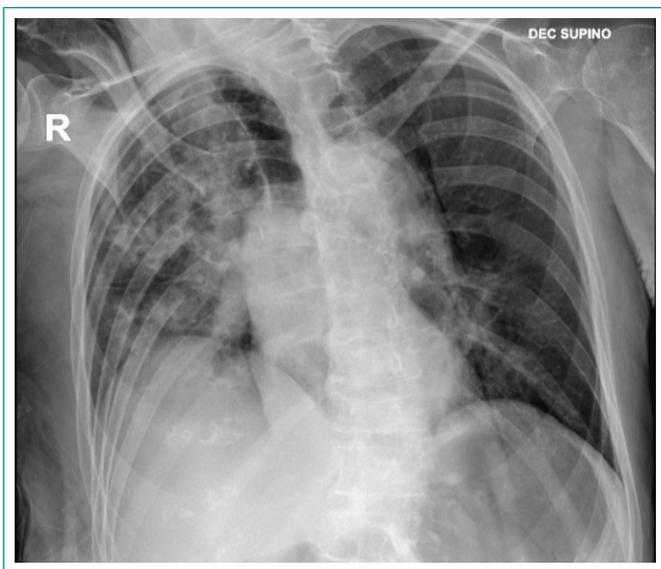


Figura 2. Radiografía de tórax con infiltrados alveolo intersticiales difusos de predominio en lóbulo superior derecho.

Se realizó también análisis de sangre, en el que destacaba una elevación de PCR de 94,3 mg/dL. El perfil hepático inicial era normal, y en el actual la alanina aminotransferasa era de 856 U/L. El Laboratorio amplió el estudio de enzimas hepáticas (tabla 1) y realizó una revisión del frotis de sangre periférica por la sospecha de fallo hepático agudo.

Se informó, de manera inmediata al servicio de Urgencias, de la visualización de inclusiones leucocitarias de aspecto verde azuladas en neutrófilos, compatibles con «cristales verdes de la muerte» (figura 3). Asimismo, presentaba alteración de la coagulación con una actividad de protrombina del 67% y un índice internacional normalizado (INR) de 1,20 confirmándose el fallo hepático.

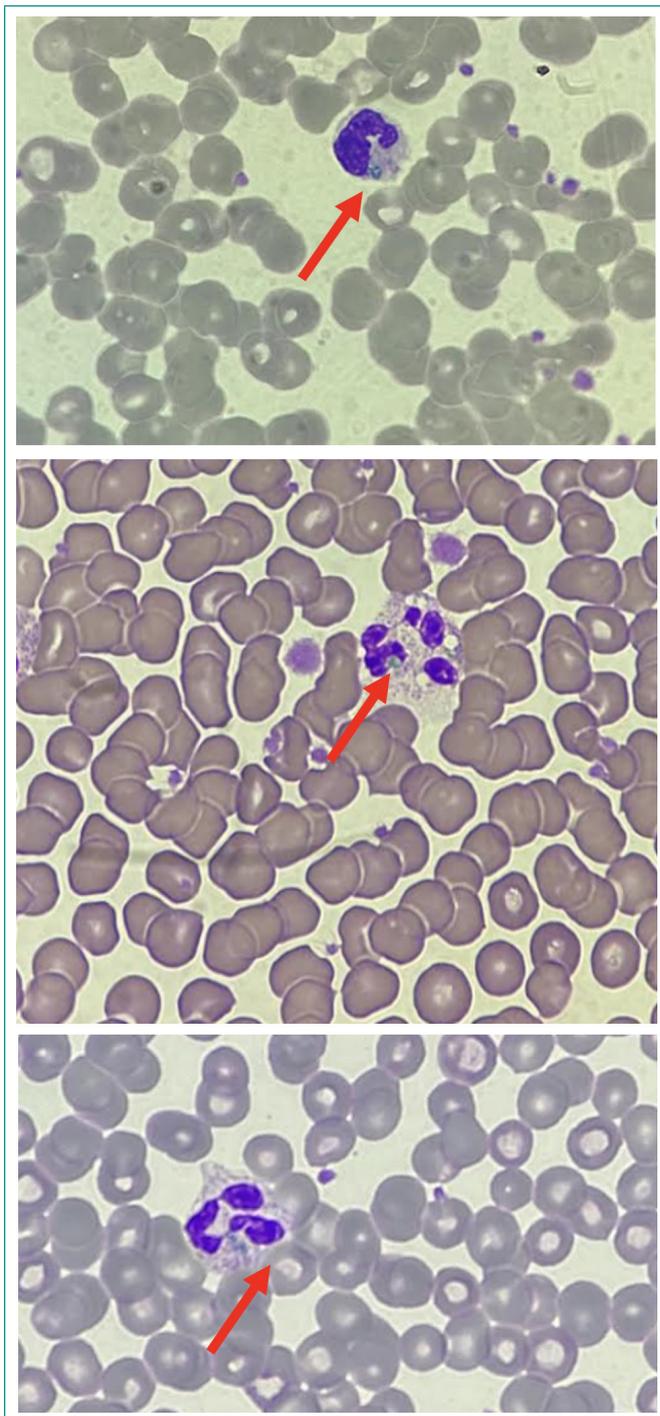


Figura 3. Frotis de sangre periférica con inclusiones verde azuladas en neutrófilos a 100X.

Bioquímica urgente			
Prueba	Analítica inicial	Analítica tras 48h	Valores de referencia
Glucosa	112	197	74 - 106 mg/dL
Creatinina	0,47	0,51	0,50 - 0,90 mg/dL
Sodio	142	145	135 - 145 mEq/L
Potasio	4,59	3,73	3,50 - 5,30 mEq/L
Aspartato aminotransferasa (AST)	11	769	3 - 32 U/L
Alanina aminotransferasa (ALT)	6	856	10 - 33 U/L
Fosfatasa alcalina (FA)	78	567	40 - 129 U/L
Lactato deshidrogenasa (LDH)	86	374	135 - 214 U/L
Bilirrubina total	1,03	3,41	< 1,20 mg/dL
Bilirrubina directa	-	2,24	< 0,30 mg/dL
Proteína C reactiva (PCR)	34,7	94,3	< 5,0 mg/dL
Lactato arterial	-	1,80	0,50 - 2,20 mmol/L
Coagulación urgente			
Actividad de Protrombina	94,6	67,3	70,00 - 110,00 %
INR	1,02	1,20	
Tiempo de tromboplastina	30,8	27,8	22,00 - 34,00 seg
Hemograma urgente			
Leucocitos	6,72	6,57	4,00 - 11,00 x 10 ³ /μL
Hemoglobina	13,8	15,7	12,0 - 16,0 g/dL
Frotis de sangre periférica	-	Se observaban inclusiones leucocitarias de aspecto verde azuladas en neutrófilos, compatibles con «cristales verdes de la muerte». Se amplió perfil hepático para su valoración.	

Tabla 1. Resultados analíticos del Laboratorio de Urgencias. Analítica inicial y a las 48 horas de la primera visita de la paciente en el servicio de Urgencias.

Se realizaron también pruebas microbiológicas entre las que destacaba una antigenuria en orina positiva para neumococo. Desde Urgencias se inició tratamiento intravenoso con ceftriaxona 2 g y azitromicina 500 mg.

La paciente ingresó en planta de Medicina Interna para continuación de cuidados. En las primeras 48 horas, la paciente presentó empeoramiento clínico, con aparición de encefalopatía y bajo nivel de conciencia, a pesar de la mejoría del perfil hepático (AST 88 U/L, ALT 343 U/L, FA 324 U/L, LDH 117 U/L). Dada la situación clínica, se decidió adecuación del esfuerzo terapéutico a petición de la familia, retirando la antibioterapia a los 2 días desde su inicio y priorizando medidas de confort. La paciente finalmente falleció a los 10 días.

Discusión

Las inclusiones verde azuladas, también conocidas como «cristales verdes de la muerte», presentes en el citoplasma de los neutrófilos, son un hallazgo patológico infrecuente en pacientes críticos.

La literatura es escasa y limitada a casos clínicos o series de casos, aunque todas coinciden en ser un hallazgo predictor de mal pronóstico. La tasa de mortalidad asociada varía entre un 30-68 % en las primeras 48-72 horas en función de las series^{1,3,7}, siendo de hasta el 100% en una serie de 6 pacientes con COVID-19⁸. Por ello, dicho hallazgo debe ser comunicado por parte del Laboratorio^{1,2,4,7}, permitiendo así al médico responsable establecer una monitorización más estrecha^{6,7} e identificar de manera precoz el potencial fallo multiorgánico que pueda desarrollar el paciente⁵. En nuestro caso, en respuesta a la petición de la familia de limitar medidas activas dada la situación basal, no se implementó dicha monitorización.

A pesar de no disponer de una causa etiológica conocida para el desarrollo de estas inclusiones, la mayoría de las publicaciones establecen como potencial desencadenante causas infecciosas o inflamatorias. El presente caso apoya dichas hipótesis, dado el diagnóstico de infección neumocócica en nuestra paciente, representando el primer caso publicado hasta la actualidad secundario a *Streptococcus pneumoniae*.

La escasez de casos publicados en la bibliografía consultada probablemente sea secundaria a varios factores. Uno de ellos es que las inclusiones están presentes en un porcentaje muy bajo del total de neutrófilos, no siendo identificadas mediante métodos rutinarios^{2,4}. Nuestro caso pone de manifiesto la importancia de la revisión al microscopio de la extensión de sangre periférica, ya que esta práctica es muy poco frecuente en ausencia de sospecha de patología de la serie blanca, roja o plaquetaria.

Otro factor importante es la correcta diferenciación con las vacuolas citoplasmáticas, las granulaciones tóxicas y en especial con los cuerpos de Döhle^{2,5,6}, siendo estos unos cuerpos ovalados y grisáceos presentes en pacientes con procesos inflamatorios o infecciosos intercurrentes que, a diferencia de los «cristales verdes de la muerte», no poseen birrefringencia.

El valor clínico de los «cristales verdes de la muerte» ha sido muy discutido entre los diferentes autores. Nuestro caso clínico respalda la literatura publicada y considera la presencia de inclusiones verde azuladas como un predictor de mortalidad en pacientes con fallo hepático agudo.

No obstante, son necesarios más estudios que permitan conocer la verdadera naturaleza de las inclusiones e incidencia en la población.

Conclusiones

Hasta el momento, tras la revisión de la literatura disponible, se trata del primer caso que describe la presencia de inclusiones citoplasmáticas verde azuladas en una paciente con una infección neumocócica. Su identificación no es frecuente ya que están presentes en un número muy reducido de neutrófilos y debe incluir el diagnóstico diferencial con otras inclusiones citoplasmáticas.

La experiencia del profesional del Laboratorio responsable del análisis de la extensión de sangre periférica será determinante para la correcta identificación. Es imperativo que sea conocedor de su existencia y de las implicaciones pronósticas y diagnósticas de este hallazgo, ya que pueden suponer la primera prueba para realizar una búsqueda proactiva de pacientes con un potencial fallo multiorgánico. Se debe comunicar de manera urgente este resultado al equipo médico responsable de los pacientes.

Aunque el significado clínico de las inclusiones verde azuladas no ha sido aclarado y son necesarios más estudios, la alta mortalidad asociada hace considerarlo como un marcador añadido de mal pronóstico en pacientes en estado crítico, siendo la comunicación entre los servicios responsables y de Laboratorio clave para el manejo de estos pacientes.

Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso.

Bibliografía

1. Soos MP, Heideman C, Shumway C, Cho M, Woolf A, Kumar C. Blue-green neutrophilic inclusion bodies in the critically ill patient. *Clin Case Rep*. 2019; 7(6): 1249-1252. doi: <https://doi.org/10.1002/ccr3.2196> (último acceso nov. 2024).
2. Rivera AS, Valdelvira MG, Elia Martínez MA, Martí ÁF, Benito GM. Inclusiones azul-verdosas en los neutrófilos acompañadas de fallo hepático como señal de muerte inminente. *Adv Lab Med*. 2022; 3(3): 299-302. doi: <https://doi.org/10.1515/almed-2022-0001> (último acceso nov. 2024).
3. Huerto Aguilar JL, Martos Fustamante DL. Inclusiones azul-verdosas en neutrófilos y monocitos: ¿resultados de riesgo crítico? *Revista de salud UDH*; 5(3): 191-196. doi: <https://doi.org/10.37711/rpcs.2023.5.3.424> (último acceso nov. 2024).
4. Haberichter KL, Crisan D. Green neutrophilic inclusions and acute hepatic failure: clinical significance and brief review of the literature. *Ann Clin Lab Sci*. 2017; 47(1): 58-61. Accesible en: <http://www.annclinlabsci.org/content/47/1/58.long> (último acceso nov. 2024).
5. Harris VN, Malysz J, Smith MD. Green neutrophilic inclusions in liver disease. *J Clin Pathol*. 2009; 62(9): 853-4. doi: <https://doi.org/10.1136/jcp.2009.064766> (último acceso nov. 2024).
6. Yang J, Gabali A. Green neutrophilic inclusions: current understanding and review of literature. *Curr Opin Hematol*. 2018; 25(1): 3-6. doi: <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000392> (último acceso nov. 2024).
7. Wozniak PS, Rampon GL. Green cytoplasmic neutrophilic inclusion bodies in a patient with aspiration pneumonia and bowel perforation. *Cureus*. 2023; 15(7): e41318. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.41318> (último acceso nov. 2024).
8. Cantu MD, Towne WS, Emmons FN, Mostyka M, Borczuk A, Salvatore SP, et al. Clinical significance of blue-green neutrophil and monocyte cytoplasmic inclusions in SARS-CoV-2 positive critically ill patients. *Br J Haematol*. 2020; 190(2): e89-e92. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.16882> (último acceso nov. 2024).

La afectación aórtica complicada existe en la enfermedad de Pompe de inicio tardío. ¿Debemos tratarla?

Roberto Pertusa-Mataix^{ID}, Manuel Garrido-Montes^{ID}, José Salvador García-Morillo^{ID}

Unidad de Enfermedades Sistémicas y Autoinmunes Raras en Adultos, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Recibido: 08/10/2024

Aceptado: 13/11/2024

En línea: 31/12/2024

Citar como: Pertusa-Mataix R, Garrido-Montes M, García-Morillo JS. La afectación aórtica complicada existe en la enfermedad de Pompe de inicio tardío. ¿Debemos tratarla? Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (diciembre); 9(3): 147-149. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a13>.

Cite this as: Pertusa-Mataix R, Garrido-Montes M, García-Morillo JS. Complicated aortic involvement in late-onset Pompe disease. Should we treat it? Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (December); 9(3): 147-149. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a13>.

Autor para correspondencia: Roberto Pertusa-Mataix. roberpm97@gmail.com

Palabras clave

- Enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo II
- Anormalidades cardiovasculares
- Terapia de reemplazo enzimático

Resumen

La enfermedad de Pompe de inicio tardío (*late-onset Pompe disease*, LOPD) es un trastorno raro caracterizado por acumulación de glucógeno en el tejido muscular. Presentamos un caso con afectación vascular aórtica, manifestada como úlcera aórtica y hematoma intramural. Las pruebas genéticas confirmaron mutaciones en el gen GAA (ácido alfa glucosidasa), y la paciente fue diagnosticada con LOPD. Se optó por un manejo conservador, con control estricto de la presión arterial. Tras 12 meses, la evolución fue estable sin necesidad de terapia de reemplazo enzimático. Este caso resalta la importancia de considerar complicaciones vasculares en la LOPD.

Keywords

- Glycogen storage disease type II
- Cardiovascular abnormalities
- Enzyme replacement therapy

Abstract

Late-onset Pompe disease (LOPD) is a rare disorder characterized by glycogen accumulation in muscle tissue. We present the case of a patient with aortic vascular involvement, manifested as an aortic ulcer and intramural hematoma. Genetic testing confirmed mutations in the GAA (acid alpha-glucosidase) gene, and the patient was diagnosed with LOPD. A conservative management approach was chosen, with strict blood pressure control. After 12 months, the patient's condition remained stable without the need for enzyme replacement therapy. This case highlights the importance of considering vascular complications in LOPD.

Puntos destacados

- Este caso de enfermedad de Pompe de inicio tardío (LOPD) con afectación vascular aórtica es raro y subraya la importancia del enfoque multidisciplinario. Muestra el potencial de la terapia de reemplazo enzimático (TRE) y resalta la necesidad de un manejo integral de factores de riesgo cardiovascular en estos pacientes.

Introducción

La enfermedad de Pompe de inicio tardío (LOPD) es un trastorno metabólico hereditario causado por la deficiencia de la enzima ácido alfa glucosidasa (GAA), lo que conduce a la acumulación de glucógeno en los lisosomas de las células musculares¹. Clínicamente, la LOPD se manifiesta principalmente por debilidad muscular progresiva y compromiso respiratorio². Sin embargo, en años recientes se han documentado casos que evidencian una afectación vascular, particularmente en la aorta, lo cual es una manifestación clínica inusual en la LOPD³.

Estudios recientes sugieren que la acumulación de glucógeno en las células de músculo liso vascular podría predisponer a alteraciones estructurales en

la aorta, como la formación de aneurismas y úlceras aórticas. Por ejemplo, se ha reportado un caso de un aneurisma gigante de la aorta ascendente en un paciente con LOPD, cuyos hallazgos histológicos imitaban una fibrilinoopatía². Además, se ha observado un aumento de la rigidez aórtica y de la presión arterial en pacientes con LOPD, lo que sugiere una posible relación entre la enfermedad y la afectación vascular^{3,4}.

Este caso clínico ilustra una complicación excepcional de la LOPD, presentándose como un síndrome aórtico agudo. La literatura actual destaca que la afectación vascular en la LOPD aún no está bien caracterizada, lo que refuerza la importancia de considerar esta patología en pacientes con antecedentes familiares de enfermedades vasculares.

Caso clínico

Antecedentes, enfermedad actual y exploración física

Mujer de 53 años con antecedentes personales de hipertensión arterial, hipotiroidismo y síndrome ansioso-depresivo, en tratamiento habitual con levotiroxina y un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. No refería hábitos

tóxicos como consumo de tabaco o alcohol. Al momento de la consulta en el servicio de Urgencias presentaba dolor torácico intenso, de carácter penetrante, irradiado hacia la espalda, acompañado de malestar general y palpitaciones. No refería síntomas previos compatibles con la LOPD, como debilidad muscular, disnea, disfagia o pérdida de peso. En la exploración física, se constató hipertensión arterial con cifras de presión sistólica entre 170-180 mmHg, que requerían control con labetalol intravenoso. La exploración neuromuscular no mostraba pérdida de fuerza ni alteraciones neurológicas.

Pruebas complementarias

La paciente se sometió a una tomografía computarizada (TC) de tórax con contraste, que mostró una úlcera aórtica penetrante de 2 mm localizada en la pared lateral izquierda de la aorta descendente proximal, sobre una placa de arteriosclerosis, sin signos de disección (figura 1). Las pruebas de laboratorio incluyeron un hemograma, función renal, hepática y niveles de enzimas cardíacas y musculares, y creatinquinasa, todos con valores dentro de la normalidad. En el electrocardiograma se observó un bloqueo completo de la rama izquierda, un hallazgo conocido en la paciente por estudios previos, y un intervalo QT corregido prolongado.



Figura 1. Examen de imagen durante el episodio clínico agudo.

Placa ateroesclerótica presente en la pared lateral izquierda de la aorta descendente proximal, acompañada de una pequeña ulceración de 2 mm.

Como parte de la evaluación del síndrome aórtico agudo, se realizaron pruebas genéticas que identificaron dos mutaciones patogénicas en el gen GAA asociadas a la enfermedad de Pompe: -32-13T>G y 2237G>C. La actividad enzimática de la alfa glucosidasa ácida se midió en 3,2 nmol/h/mg (rango normal: 15-35), confirmando el diagnóstico de LOPD. Cabe destacar que una hermana de la paciente también era portadora de la misma mutación genética.

Evolución

La paciente fue manejada conservadoramente, con control estricto de la presión arterial debido al riesgo de progresión de la lesión aórtica. Tras 12 meses de seguimiento con tratamiento conservador, la evolución de la úlcera aórtica fue favorable, sin evidencia de expansión o complicaciones adicionales (figura 2).

Se observa una ulceración mínima junto con un trombo mural ipsilateral, con un grosor máximo de aproximadamente 6 mm.

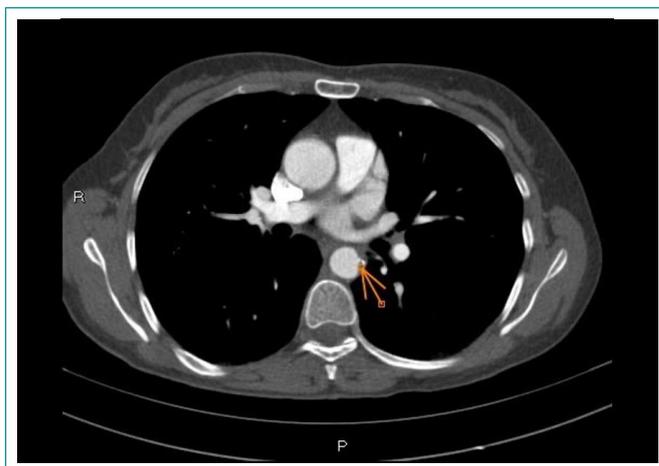


Figura 2. Prueba de imagen a los 12 meses de tratamiento conservador.

Diagnóstico

Enfermedad de Pompe de inicio tardío con afectación vascular aórtica.

Discusión

La identificación de casos de LOPD con afectación vascular, especialmente a nivel de la aorta, constituye un hallazgo clínico relevante que plantea importantes desafíos diagnósticos y terapéuticos. Este caso subraya la necesidad de un enfoque multidisciplinario en el manejo de la LOPD, dada la complejidad que puede implicar su presentación clínica variada y sus posibles complicaciones cardiovasculares.

El diagnóstico de anomalías aórticas en pacientes con LOPD puede requerir técnicas de imagen avanzadas, como la angiotomografía computarizada o la resonancia magnética cardiovascular, para evaluar la morfología y la extensión de las lesiones aórticas. En nuestro caso, la combinación de antecedentes familiares y síndrome aórtico agudo fueron datos clave para el diagnóstico de LOPD con manifestación vascular como síntoma inicial. Por lo tanto, tras un diagnóstico temprano en un paciente con sospecha clínica, puede existir la posibilidad de realizar pruebas genéticas, especialmente en pacientes jóvenes, aunque aún no está recomendado. Esto representa un área potencial de investigación dada la gravedad de esta condición clínica y la necesidad imperiosa de un diagnóstico y tratamiento precoz para detener su progresión.

La LOPD, al estar caracterizada por la deficiencia de GAA, genera una acumulación de glucógeno en los lisosomas, afectando principalmente el tejido muscular esquelético y, en ocasiones raras, la vasculatura⁵. La terapia de reemplazo enzimático (TRE) con D-glucosidasa recombinante humana ha mostrado eficacia en la reducción de la carga de glucógeno en el tejido muscular⁶. Los tratamientos recientes, como la avalglucosidasa alfa y la cipaglucoisidasa alfa en combinación con miglustat han demostrado mejoras significativas en los resultados clínicos de los pacientes con LOPD⁶. Sin embargo, el efecto de la TRE sobre la afectación vascular continúa siendo un área en desarrollo, y su eficacia en estos casos aún debe ser evaluada en mayor profundidad. Los criterios actuales para iniciar TRE incluyen la presencia de síntomas clínicamente relevantes, como la debilidad muscular progresiva o la insuficiencia respiratoria, junto con evidencias de afectación funcional específica⁶⁻⁷.

En nuestro caso, se adoptó un enfoque conservador, priorizando un control meticuloso de la presión arterial debido al riesgo de complicaciones aórticas. Sin embargo, la decisión de posponer la terapia de reemplazo enzimático ante la ausencia de criterios específicos resalta la importancia de evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de esta intervención en pacientes con LOPD

y afectación aórtica. Esto subraya la notable escasez de ensayos clínicos en pacientes con LOPD y complicaciones vasculares o valvulares, lo que sugiere un área propicia para una mayor exploración.

La literatura ha documentado una amplia variabilidad en la presentación clínica de la LOPD, con manifestaciones que van desde problemas neuromusculares hasta complicaciones respiratorias y cardiovasculares⁶ (tabla 1).

Sistema musculoesquelético
Debilidad progresiva de las extremidades (cinturas)
Atrofia muscular
Hiporreflexia
Alteraciones en la marcha
Intolerancia al ejercicio (cansancio y fatiga temprana)
Dolor muscular y calambres
Contracturas y deformidades (ej., escoliosis)
Retraso en el desarrollo motor (principalmente en niños)
Sistema respiratorio
Disnea de esfuerzo
Ortopnea
Trastornos respiratorios durante el sueño (hipoventilación)
Tos débil
Infecciones respiratorias recurrentes
Otros
Hemorragia subaracnoidea (posible aneurisma cerebral)
Disfagia
Pérdida de peso

Tabla 1. Signos y síntomas más comunes en la evaluación inicial de la LOPD.

En el caso de pacientes con afectación vascular, se ha observado que la acumulación de glucógeno en las células de músculo liso de la aorta puede predisponer a un aumento de la rigidez arterial, lo que incrementa el riesgo de desarrollar aneurismas y úlceras aórticas⁶⁻⁷. Además, la coexistencia de factores de riesgo como hipertensión arterial y dislipidemia pueden agravar el riesgo cardiovascular en estos pacientes, lo cual enfatiza la importancia de un manejo integral de los factores de riesgo en esta población. En este caso, la hipertensión arterial fue inicialmente manejada con labetalol intravenoso en el contexto agudo en urgencias. En la literatura se sugiere, como alternativas terapéuticas para el control de la presión arterial en pacientes con LOPD, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina II, bloqueadores beta y bloqueadores de los canales de calcio⁷⁻⁸.

El manejo de los pacientes con LOPD debe ser altamente individualizado, integrando no solo la TRE cuando esté indicada, sino también el tratamiento nutricional y la incorporación de ejercicio físico, factores esenciales para optimizar la función muscular y mejorar la calidad de vida. La terapia génica representa un avance terapéutico prometedor para el futuro, con el potencial de corregir de manera específica el defecto enzimático, lo cual podría beneficiar tanto al tejido muscular como a la vasculatura en los pacientes con LOPD.

Conclusiones

La LOPD con afectación vascular se presenta como una manifestación clínica atípica, que afecta predominantemente a adultos y conlleva una alta tasa de morbilidad y mortalidad. El diagnóstico es desafiante debido a su baja prevalencia, requiriendo una amplia experiencia clínica y un alto nivel de sospecha. El manejo de estos pacientes requiere de equipos multidisciplinares. Actualmente, la terapia de reemplazo no tiene indicación en este perfil clínico. Es imperativo realizar más estudios observacionales para esclarecer los posibles beneficios clínicos de la terapia de reemplazo en esta forma de enfermedad de Pompe.

Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso.

Bibliografía

- Goeber V, Banz Y, Kaeberich A, Carrel T. Huge aneurysm of the ascending aorta in a patient with adult-type Pompe's disease: histological findings mimicking fibrillinopathy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013; 43: 193-195. doi: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs489> (último acceso nov. 2024).
- van Kooten HA, Roelen CHA, Brusse E, van der Beek NAME, Michels M, van der Ploeg AT, et al. Cardiovascular disease in non-classic Pompe disease: a systematic review. *Neuromuscul Disord.* 2021; 31: 79-90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2020.10.009> (último acceso nov. 2024).
- Toscano A, Rodolico C, Musumeci O. Multisystem late onset Pompe disease (LOPD): an update on clinical aspects. *Ann Transl Med.* 2019; 7: 284. doi: <https://doi.org/10.21037/atm.2019.07.24> (último acceso nov. 2024).
- Belfiore MP, Iacobellis F, Acampora E, Caiazza M, Rubino M, Monda E, et al. Aortopathies in mouse models of Pompe, Fabry and Mucopolysaccharidosis IIIB lysosomal storage diseases. *PLoS One.* 2020; 15: e0233050. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233050> (último acceso nov. 2024).
- van der Ploeg AT, Reuser AJJ. Pompe's disease. *The New England Journal of Medicine.* 2008; 362(15): 1396-1407. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61555-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61555-x) (último acceso nov. 2024).
- Schoser B, Kishnani PS, Bratkovic D, Byrne BJ, Claeys KG, Díaz-Manera J, et al. 104-week efficacy and safety of cipaglucosidase alfa plus miglustat in adults with late-onset Pompe disease: a phase III open-label extension study (ATB200-07). *J Neurol.* 2024;271(5):2810-2823. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12236-0> (último acceso nov. 2024).
- Díaz-Manera J, Kishnani PS, Kushlaf H, Ladha S, Mozaffar T, Straub V, et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial. *Lancet Neurology.* 2021; 20(12): 1012-1026. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00241-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00241-6) (último acceso nov. 2024).
- van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, van der Beek NAME, Brusse E, Roelen CHA, van Doorn PA, et al. Cardiovascular disease in non-classic Pompe disease: a systematic review. *Neuromuscul Disord.* 2021; 31: 79-90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2020.10.009> (último acceso nov. 2024).

Neuromielitis óptica en un varón sin factores predisponentes

Jorge Hernández-Navas¹, Luis Dulcey-Sarmiento², Jaime Gómez-Ayala¹, Juan Therán-León¹, Valentina Ochoa-Castellanos¹

¹Semillero de Medicina Interna, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia

²Servicio de Medicina Interna, Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela

Recibido: 13/10/2024

Aceptado: 30/11/2024

En línea: 31/12/2024

Citar como: Hernández-Navas J, Dulcey-Sarmiento L, Gómez-Ayala J, Therán-León J, Ochoa-Castellanos V. Neuromielitis óptica en un varón sin factores predisponentes. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (diciembre); 9(3): 150-152. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a14>.

Cite this as: Hernández-Navas J, Dulcey-Sarmiento L, Gómez-Ayala J, Therán-León J, Ochoa-Castellanos V. *Neuromyelitis optica in a man without predisposing factors*. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (December); 9(3): 150-152. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a14>.

Autor para correspondencia: Jorge Hernández-Navas. jorgeandreshernandez2017@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Opticomielitis de Devic
- ▷ Acuaporina-4
- ▷ Neuromielitis óptica

Resumen

La neuromielitis óptica, o enfermedad de Devic, es un trastorno inflamatorio desmielinizante que afecta al sistema nervioso central, caracterizado por mielitis longitudinalmente extensa y neuritis óptica. Se distingue por la presencia de anticuerpos anti-acuaporina-4 (anti-AQP4) y un curso clínico potencialmente grave sin tratamiento temprano. Presentamos el caso de un paciente de mediana edad que comenzó con dolor ocular, seguido de hipoestesia en el tronco y debilidad en miembros inferiores, limitando la marcha. Las imágenes mostraron mielopatía longitudinalmente extensa, y los anticuerpos anti-AQP4 confirmaron el diagnóstico. Este caso resalta la importancia del diagnóstico precoz para evitar recaídas y mejorar el pronóstico.

Keywords

- ▷ Devic's opticomyelitis
- ▷ Aquaporin-4
- ▷ Neuromyelitis optica

Abstract

Neuromyelitis optica, or Devic's disease, is an inflammatory demyelinating disorder of the central nervous system characterized by longitudinally extensive myelitis and optic neuritis. It is distinguished by the presence of anti-AQP4 antibodies and it can follow a severe clinical course without early treatment. We present the case of a middle-aged patient who developed ocular pain, followed by trunk hypoesthesia and lower limb weakness, impairing gait. Imaging revealed longitudinally extensive myelopathy, and anti-AQP4 antibodies confirmed the diagnosis. This case highlights the importance of early diagnosis to prevent relapses and improve the patient's prognosis.

Puntos destacados

- ▷ La neuromielitis óptica se caracteriza por síntomas neurológicos distintivos y anticuerpos anti-acuaporina-4 (anti-AQP4).
- ▷ En España, el diagnóstico y tratamiento pueden retrasarse debido a la falta de familiaridad entre profesionales.
- ▷ La educación continua es esencial para mejorar el manejo de la enfermedad.

Los síntomas agudos de tronco encefálico incluyen disfunción sensorial, ocular, motora o cerebelosa³. El diagnóstico imagenológico está dado por las imágenes de resonancia magnética. En la etapa crónica se observa atrofia de los nervios ópticos e hiperintensidad variable en las imágenes potenciadas en T2, la lesión clásica de la médula espinal es la mielitis transversa longitudinalmente extensa, que se caracteriza por la afectación longitudinal de tres o más segmentos vertebrales contiguos de la médula espinal⁴, como ocurrió en el presente caso.

La calidad de vida de los pacientes con este diagnóstico se ve disminuida en gran porcentaje por el dolor, que puede conducir principalmente a la baja calidad de vida. Entre el 80 y el 100% de los pacientes reporta dolor crónico, que incluye dolor neuropático, ataques de dolor o dolor de cabeza.

Introducción

La neuromielitis óptica o síndrome de Devic es un síndrome clínico causado por autoanticuerpos IgG séricos patogénicos contra la acuaporina 4 (AQP4), la proteína del canal más abundante en el sistema nervioso central¹. Es una enfermedad rara que afecta a todas las etnias, predominando en afrodescendientes y asiáticos, con una prevalencia estimada entre 1-4/100 000 habitantes. Predomina en mujeres jóvenes (68 a 88%) y en un 25% se asocia a otra enfermedad autoinmune, especialmente en los casos seropositivos para anti-AQP4².

Sus manifestaciones clínicas se caracterizan por pérdida aguda de visión, dischromatopsia asociada a dolor ocular, comúnmente bilateral. La afectación de la médula espinal se manifiesta con síntomas motores, sensitivos y de esfínteres.

Caso clínico

Antecedentes, enfermedad actual y exploración física

Paciente de 32 años, sin antecedentes patológicos relevantes. Dos años antes de la consulta el paciente había experimentado un episodio de dolor ocular izquierdo intenso y súbito, que fue diagnosticado como neuritis óptica. Este

evento inicial llevó a un seguimiento clínico, donde se observó la aparición progresiva de paraparesia e hipoestesia en el tronco y extremidades inferiores, junto con incontinencia urinaria y fecal. Estos síntomas generaron preocupación por un posible compromiso del sistema nervioso central.

Al examen físico, el paciente se encontraba en adecuadas condiciones generales, alerta y afebril. Sin embargo, se evidenció una fuerza muscular de 3/5 en extremidades superiores y 2/5 en extremidades inferiores. Se identificó hiporreflexia generalizada y signos de Babinski, Hoffman y Trömner bilaterales, lo que sugería una disfunción del sistema nervioso central. Al evaluar la sensibilidad, se encontró hipoestesia en extremidades superiores e hipopalestesia en las cuatro extremidades, así como pérdida de los reflejos abdominocutáneos. Estos hallazgos clínicos, junto con el inicio súbito y la progresión de los síntomas, llevaron a considerar un diagnóstico de una enfermedad desmielinizante.

Pruebas complementarias

Se realizó un perfil inmunológico, el cual resultó negativo para anticuerpos anti-DNA, anti-CCP, anti-RNP, anti-RO y células LE, lo que descartó enfermedades autoinmunitarias comunes. Sin embargo, dado el cuadro clínico y la sospecha de un proceso inflamatorio del sistema nervioso central, se procedió a una punción lumbar. El líquido cefalorraquídeo no mostró alteraciones significativas ni bandas oligoclonales, lo que resultó en una evaluación más enfocada.

Posteriormente se realizó una resonancia magnética de columna cervical (**figura 1**), que reveló hiperintensidad en T2, comprometiendo los cordones anteriores y posteriores desde la unión bulbomedular hasta T11, consistente con mielitis transversa longitudinalmente extensa. Este hallazgo reforzó la sospecha de un trastorno desmielinizante.



Figura 1. Resonancia magnética de columna cervical contrastada. En la imagen se observa hiperintensidad en las secuencias T2, que compromete los cordones anteriores y posteriores desde la unión del bulbo medular hasta aproximadamente T11. Hiperintensidad (indicado por la flecha en la parte superior) que sugiere un proceso inflamatorio agudo. Compromiso de los cordones (indicado por la flecha en el medio), evidenciando la afectación de las vías motoras y sensitivas. Lesión extensa (indicado por la flecha en la parte inferior), lo que es característico de la mielitis transversa longitudinalmente extensa observada en la enfermedad de Devic.

Finalmente se solicitó la determinación de anticuerpos anti-AQP4, que resultaron positivos, confirmando el diagnóstico de neuromielitis óptica (enfermedad de Devic). Este resultado fue crucial, ya que permitió al equipo clínico establecer un plan de manejo adecuado, basado en la naturaleza autoinmunitaria de la enfermedad.

Estos hallazgos eran consistentes con el diagnóstico de neuromielitis óptica, confirmando la presencia de cambios estructurales en la médula espinal que apoyaban el diagnóstico del paciente.

Evolución

El paciente mostró una notable mejoría en su sintomatología tras el inicio del tratamiento con rituximab, administrado a una dosis inicial de 375 mg/m² una vez por semana durante 4 semanas. Esta terapia inmunosupresora fue fundamental para controlar la inflamación y mejorar su función neurológica. Antes del inicio de rituximab, se implementó un manejo para el control agudo de la enfermedad, que incluyó glucocorticoides en altas dosis, administrando metilprednisolona 1 g/día durante 5 días. Sin embargo, no fue necesario recurrir a inmunoglobulinas intravenosas (IVIg) ni a recambio plasmático, ya que la respuesta al tratamiento inicial fue favorable.

Para aliviar el dolor, se complementó el manejo con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), prescribiendo ibuprofeno a 600 mg cada 8 horas y naproxeno a 250 mg cada 12 horas, ajustando las dosis según la respuesta clínica.

La rehabilitación física fue clave, con programas enfocados en mejorar la fuerza muscular, la coordinación y el manejo de la espasticidad, realizados 2 a 3 veces por semana. Se implementaron medidas de higiene postural para prevenir úlceras por presión y se recomendó mantener una movilidad activa mediante pausas y cambios de posición.

Diagnóstico

Enfermedad de Devic (neuromielitis óptica más mielitis longitudinalmente extensa) con anticuerpos anti-AQP4 positivos.

Discusión

El caso resalta la importancia de un enfoque diagnóstico sistemático en pacientes con síntomas neurológicos inexplicables. La identificación temprana de signos clínicos y el uso de pruebas complementarias específicas, como la evaluación de anticuerpos anti-AQP4, son esenciales para establecer un diagnóstico preciso y permitir un manejo efectivo y, en este caso, incluye el inicio de un tratamiento inmunosupresor para prevenir recaídas y mejorar la calidad de vida del paciente.

La enfermedad de Devic, o neuromielitis óptica (NMO), es una patología inflamatoria autoinmune del sistema nervioso central, caracterizada por la desmielinización del nervio óptico y la médula espinal, provocada principalmente por autoanticuerpos contra la acuaporina-4 (AQP4). Aunque su presentación es menos común en hombres, este caso resalta la necesidad de considerar la NMO incluso en pacientes sin factores predisponentes⁵.

El diagnóstico se establece mediante una combinación de hallazgos clínicos, imagenológicos y serológicos. La aparición de neuritis óptica y mielitis longitudinalmente extensa, junto con la serología positiva para anticuerpos anti-AQP4, confirman la enfermedad⁵. La NMO afecta mayormente a mujeres y es más prevalente en poblaciones asiáticas y afrodescendientes, aunque en hombres se asocia con formas más severas y peor pronóstico.

El manejo farmacológico estándar incluye rituximab, un anticuerpo monoclonal que depleta células B CD20+, además de ecilizumab, ravulizumab o

inebilizumab, reduciendo la frecuencia de recaídas. La combinación con antiinflamatorios no esteroides (AINEs) controla el dolor neuropático⁶. Además, la terapia física y las estrategias de higiene postural son esenciales para mantener la movilidad y prevenir complicaciones⁷. El pronóstico varía según la gravedad del primer episodio y la respuesta al tratamiento, con la posibilidad de secuelas permanentes⁸.

Conclusiones

En conclusión, este caso destaca la importancia del diagnóstico temprano y del manejo multidisciplinario en pacientes con NMO. La combinación de terapias inmunosupresoras, rehabilitación física y apoyo psicológico es fundamental para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso y la identidad de la paciente ha sido mantenida en el anonimato a lo largo del informe.

Bibliografía

1. Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, Levy M, Kim HJ, Wildemann B. Neuromyelitis optica. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020; 6(1): 85. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0214-9> (último acceso dic. 2024).
2. Jasiak-Zatonska M, Kalinowska-Lyszczarz A, Michalak S, Kozubski W. The immunology of neuromyelitis optica – Current knowledge, clinical implications, controversies and future perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17(3). doi: <https://doi.org/10.3390/ijms17030273> (último acceso dic. 2024).
3. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis spectrum disorders. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017; 92(4): 663–679. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.12.014> (último acceso dic. 2024).
4. Paul S, Mondal GP, Bhattacharyya R, Ghosh KC, Bhat IA. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Journal of the Neurological Sciences*. 2021; 420: 117225. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117225> (último acceso dic. 2024).
5. Prüss H. Autoantibodies in neurological disease. *Nat Rev Immunol*. 2021; 21(12): 798–813. doi: <http://doi.org/10.1038/s41577-021-00543-w> (último acceso dic. 2024).
6. Jarius S, Aktas O, Azyzenberg I, Bellmann-Strobl J, Berthele A, Giglhuber K, *et al*. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. *J Neurol*. 2023; 270(7): 3341–3368. doi: <http://doi.org/10.1007/s00415-023-11634-0> (último acceso dic. 2024).
7. Kümpfel T, Giglhuber K, Aktas O, Azyzenberg I, Bellmann-Strobl J, Häußler V, *et al*. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. *J Neurol*. 2023; 271(1): 141–76. doi: <http://doi.org/10.1007/s00415-023-11910-z> (último acceso dic. 2024).
8. Maciak K, Pietrasik S, Dziedzic A, Redlicka J, Saluk-Bijak J, Bijak M, *et al*. Th17-related cytokines as potential discriminatory markers between neuromyelitis optica (Devic's disease) and multiple sclerosis-A review. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(16): 8946. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22168946> (último acceso dic. 2024).

Tormenta tiroidea precipitada por administración de contrastes yodados en paciente con tirotoxicosis tipo II por toma de amiodarona

Luis María Guerrero-Pita, Andrés González-Macía, Constantino Lozano-Quintero, Enrique López-Herrero 

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

Recibido: 01/11/2024

Aceptado: 13/12/2024

En línea: 31/12/2024

Citar como: Guerrero-Pita LM, González-Macía A, Lozano-Quintero C, López-Herrero E. Tormenta tiroidea precipitada por administración de contrastes yodados en paciente con tirotoxicosis tipo II por toma de amiodarona. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (diciembre); 9(3): 153-156. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a15>.

Cite this as: Guerrero-Pita LM, González-Macía A, Lozano-Quintero C, López-Herrero E. *Thyroid storm precipitated by administration of iodinated contrast material in patient with type II thyrotoxicosis due to amiodarone.* Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (December); 9(3): 153-156. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a15>.

Autor para correspondencia: Luis María Guerrero-Pita. luismariaguerreropita@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Amiodarona
- ▷ Tormenta tiroidea
- ▷ Tiroidectomía

Keywords

- ▷ Amiodarone
- ▷ Thyrotoxic storm
- ▷ Thyroidectomy

Resumen

La tormenta tiroidea es una entidad infrecuente pero potencialmente mortal que se desarrolla en el seno de un hipertiroidismo y suele precipitarse por un evento agudo. Entre las manifestaciones encontramos fiebre, taquicardia, insuficiencia cardiaca congestiva, náuseas, vómitos, diarrea, temblor, irritabilidad, agitación, *delirium*, estupor e incluso coma. Analíticamente se caracteriza por TSH indetectable y T3 y/o T4 elevadas. El diagnóstico es eminentemente clínico y el tratamiento se basa en reducir la síntesis y secreción de hormonas tiroideas, disminuir la acción hormonal periférica y tratar el factor precipitante.

Abstract

Thyroid storm is a rare but life-threatening disorder caused by severe thyrotoxicosis due to hyperthyroidism. Some of its clinical manifestations include fever, arrhythmia, heart failure, diarrhea, confusion and even coma. Blood test show undetectable TSH levels with elevation of T3 and/or T4. The diagnosis is primarily clinical and the treatment is based on reducing the synthesis and secretion of thyroid hormones, decreasing their peripheral effects and treating the cause that triggered it.

Puntos destacados

- ▷ La tormenta tiroidea se trata de la manifestación más grave asociada al hipertiroidismo.
- ▷ El uso de amiodarona y de contrastes yodados puede precipitar la aparición de esta emergencia endocrinológica.

Introducción

La tormenta tiroidea es una emergencia endocrinometabólica potencialmente mortal inducida por la liberación excesiva de hormonas tiroideas con manifestaciones sistémicas como hiperemia, trastornos gastrointestinales, hepáticos, alteración del nivel de conciencia taquicardia o insuficiencia cardiaca.

Entre sus factores precipitantes destacan las enfermedades intercurrentes, especialmente infecciones, mala adherencia al tratamiento antitiroideo o incluso causas iatrogénicas como la toma de amiodarona (un antiarrítmico con elevado contenido en yodo y efecto citotóxico directo en la glándula tiroidea) o el uso de contrastes yodados^{2,3}.

Caso clínico

Antecedentes

Varón de 69 años sin reacciones adversas medicamentosas, con hipertensión arterial (HTA), fibrilación auricular (FA) con estrategia de control de ritmo mediante amiodarona y anticoagulación con apixabán, además de cardiopatía hipertensiva con fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) preservada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada, hepatopatía crónica mixta (alcohólica junto con colangitis biliar primaria) con datos de hipertensión portal (esplenomegalia y plaquetopenia), y aneurisma aórtico infrarrenal con colocación de endoprótesis aortoiliaca.

Enfermedad actual

El paciente ingresó en planta de Medicina Interna por sensación disneica, palpitaciones, dolor torácico irradiado a mandíbula izquierda de dos semanas de evolución que apareció y empeoró con ejercicio y cedió tras unos minutos de

reposo, además de insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda con necesidad de oxigenoterapia de alto flujo.

Exploración física

Consciente, orientado y colaborador. Con tiraje intercostal y uso de musculatura accesoria abdominal sin sudoración u otros signos de cortejo vegetativo acompañantes. Tensión arterial 135/80 mmHg; saturación de oxígeno 95% con una fracción de oxígeno inspirado al 40% y flujo de aire de 30 litros por minuto.

- A la auscultación cardiaca, arritmico a una frecuencia cardiaca de 75 latidos por minuto (lpm).
- Auscultación pulmonar anodina sin disminución de murmullo vesicular ni crepitantes.
- Miembros inferiores sin edemas ni signos de TVP, pulsos distales conservados.

Pruebas complementarias

- Analítica: Hemograma sin alteraciones. Coagulación anodina con dímero D 2188 ng/mL (0-500). Bioquímica en la que destaca creatinina 1,32 mg/dL (0,70 - 1,20); urea 76 mg/dL (17 - 49); FG 55 mL/min/1,73m²; sodio 136 mEq/L (135 - 145); potasio 4,4 mEq/L (3,5 - 5,1); proBNP 3931 pg/mL (5-300).
- Radiografía de tórax: Cardiomegalia con engrosamiento intersticial peribroncovascular y ensanchamiento mediastínico. Sin hallazgos de derrame pleural.
- Electrocardiograma con ritmo sinusal y bloqueo de rama derecha previamente no descrito con T negativas en V4-V6.
- Ecocardiografía a pie de cama en la que se objetiva disfunción ventricular derecha con abombamiento del tabique interventricular hacia cavidades derechas como signos de sobrecarga de ventrículo derecho.
- Ante la sospecha de tromboembolismo pulmonar (TEP) se realizó angio-TAC de tórax con hallazgos de sobrecarga de cavidades cardiacas derechas, signos de hipertensión pulmonar (HTP) precapilar sin objetivarse TEP.
- La coronariografía no presentaba lesiones significativas en arterias coronarias siendo la conclusión final hipertensión arterial moderada-severa precapilar.

Evolución

Tras angioTAC y coronariografía comenzó con aumento de disnea hasta hacerse de reposo, taquipnea, sudoración profusa, temblor en miembros superiores, fiebre y palpitaciones con electrocardiograma que mostraba FA a 120 lpm. En analítica destacaba tirotrópina (TSH) <0,005 µUI/mL (0,5-8,9); tiroxina (T4) 22,4 ng/dL (0,93-1,7); triyodotironina (T3) 9,55 pg/dL (2-4,4); proteína C reactiva 21 mg/dL (0,2-5); procalcitonina 0,12 ng/mL (0,2-0,5). Ante los hallazgos clínicos y analíticos de tirotoxicosis y tormenta tiroidea tras pruebas con administración de contraste yodado se retiró amiodarona y se administró tiamazol 10 mg cada 8 horas vía oral (VO), actocortina 100 mg cada 6 horas vía intravenosa (IV) y Lugol 8 gotas VO cada 6 horas. Se contactó con Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para traslado y monitorización estrecha. Tras estabilización hemodinámica y clínica, así como estabilización de niveles de TSH, T3 y T4, volvió a planta de Medicina Interna. Se realizó gammagrafía de tiroides con captación de radiofármaco marcadamente disminuida en glándula tiroidea. Siendo esto compatible con tirotoxicosis por amiodarona tipo II.

Tras remisión del cuadro tirotóxico se procedió a alta domiciliaria con cita en consulta de Endocrinología para seguimiento. Se prescribió como tratamiento tiamazol 15 mg cada 8 horas, prednisona 30 mg cada 24 horas; Lugol fuerte 5% 4 gotas cada 8 horas; propranolol 10 mg cada 8 horas.

En la primera consulta el paciente comentó pérdida de peso, temblor distal, piel caliente, sin presencia de tumoraciones cervicales. Se objetivó TA 100/60 mmHg; FC 86 lpm; SatO₂ en reposo 93% a aire ambiente. Analíticamente persis-

tía hipertiroidismo franco con TSH 0,01 UI/mL; T4 libre 6,42 ng/dL; T3 libre 8,53 pg/mL. Se aumentó tiamazol a 60 mg diarios, prednisona a 50 mg, propranolol a 40 mg en desayuno y se mantuvo dosis de Lugol. A pesar de reajuste persistía sintomatología sin mejoría analítica, y reapareció la disnea a moderados esfuerzos, acompañada de insomnio, irascibilidad y palpitaciones ocasionales.

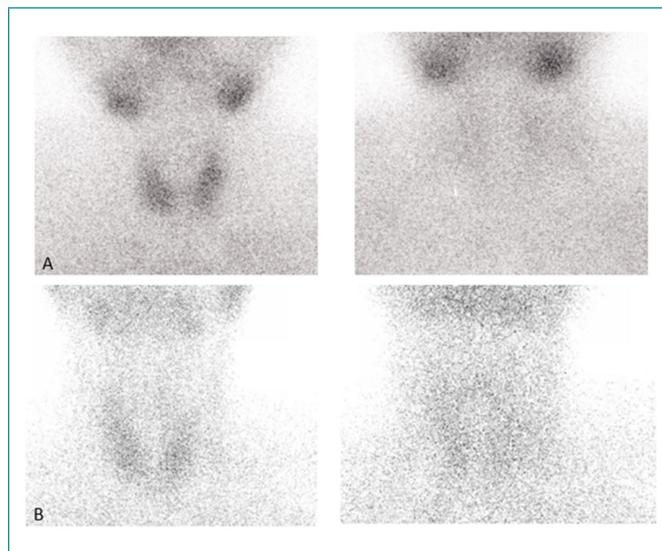


Figura 1. En la sucesión de imágenes A se muestra la captación fisiológica del radiotrazador en un paciente sin patología tiroidea. En la sucesión de imágenes B se muestra la disminución en la captación de radiotrazador en nuestro paciente con tirotoxicosis.

Ante la refractariedad del cuadro se decidió ingreso para tiroidectomía total programada como tratamiento definitivo. Previamente se había realizado terapia puente mediante plasmaféresis para reducción efectiva de hormonas tiroideas plasmáticas. Una vez realizados ambos procedimientos y, tras mantenerse el paciente estable clínica y hemodinámica, se procedió a alta con revisión por Endocrinología, permaneciendo asintomático en sucesivas consultas con tratamiento sustitutivo tiroideo (Eutirox 75 mcg en ayunas), analíticamente TSH 9 µUI/mL (0,5 - 8,9); T4 0,53 ng/dL (0,93 - 1,70) y paratirina 20 pg/mL (15 - 65).

Diagnóstico

Tormenta tiroidea precipitada por administración de contrastes yodados en paciente con tirotoxicosis tipo II por toma de amiodarona.

Discusión y conclusiones

La tormenta tiroidea es una entidad poco frecuente, potencialmente mortal que se produce en el contexto de una tirotoxicosis grave con descompensación sistémica. Se desarrolla en el seno de un hipertiroidismo no diagnosticado o no tratado, y suele precipitarse por un evento agudo (infección, traumatismo, sobrecarga de yodo o cirugía) siendo en el caso de nuestro paciente precipitada por la administración de contraste yodado y tratamiento crónico con amiodarona¹⁻⁴.

Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre, taquicardia, insuficiencia cardiaca congestiva, síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), temblores, irritabilidad, agitación, *delirium*, estupor e incluso coma^{1,4,5}.

Analíticamente se caracteriza por TSH indetectable (<0,01mIU/L) con elevación de T3 y/o T4 libre como todos los pacientes con hipertiroidismo primario franco por lo que el análisis hormonal no permite diferenciar a aquellos pacientes que presentan una tormenta tiroidea^{1,4,5}.

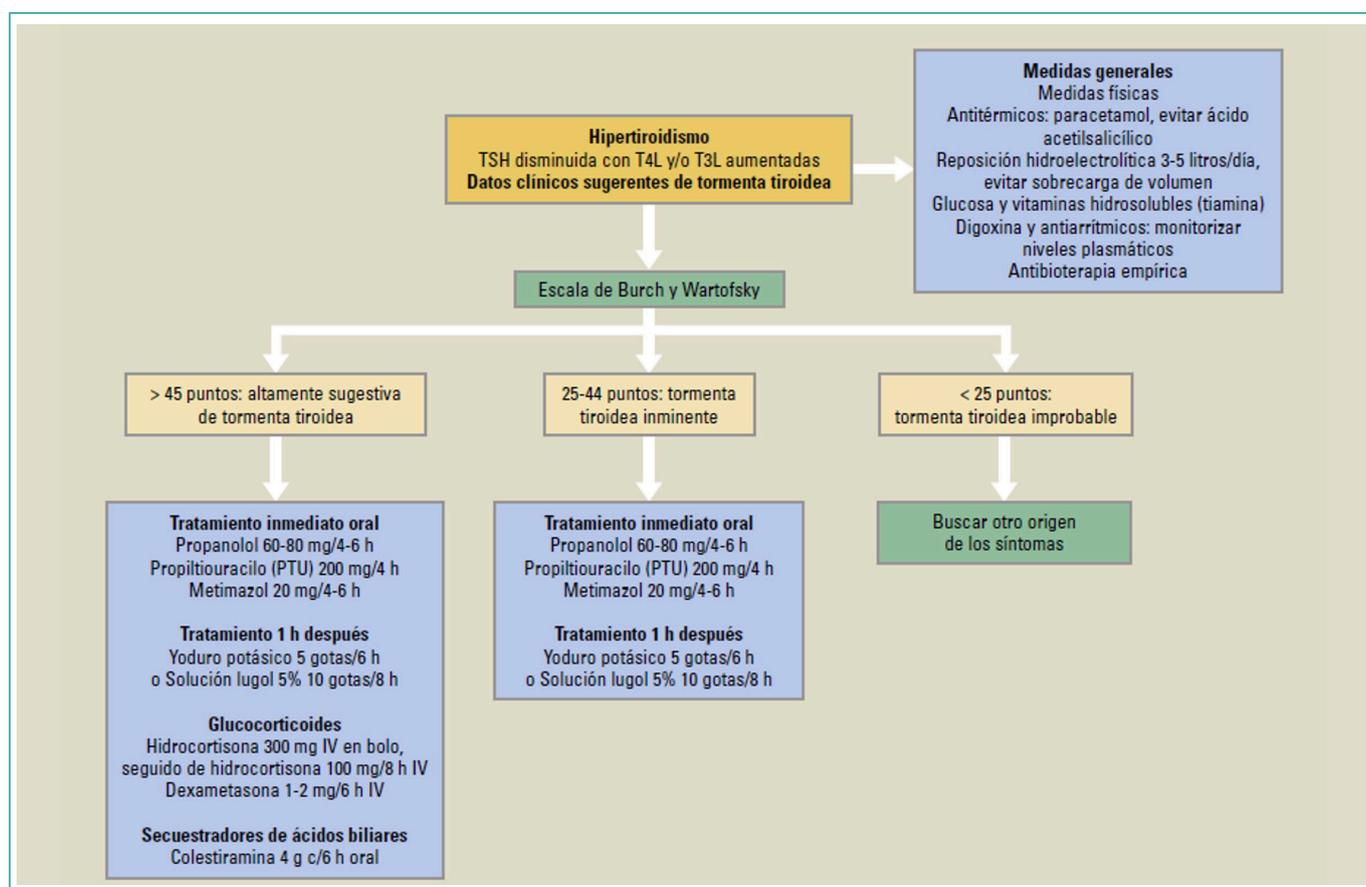


Figura 2. Algoritmo para el manejo de la tormenta tiroidea según la severidad.

Medidas de soporte		
Agitación y fiebre	Reposo, medidas físicas, antitérmicos (paracetamol)	
Deshidratación, nutrición	Reposición hidroelectrolítica, soporte nutricional y vitaminas si precisa	
Insuficiencia cardíaca	Soporte cardiorrespiratorio, oxigenoterapia	
Antibioterapia	Empírica tras la recogida de cultivos de microbiología	
Tratamiento hipertiroidismo y efectos periféricos		
Medicamento	Dosis	Mecanismo de acción
Propiltiouracilo	Dosis de carga 600-1000 mg v.o., seguido de 250 mg/4 h v.o.	Inhibe la síntesis de hormonas tiroideas y bloquea la conversión periférica de T4 en T3. Reducción de T3 en un 45% en 24 h
Metimazol	Dosis de carga 60 mg v.o., seguido de 60-80 mg/d v.o.	Inhibe la síntesis de hormonas tiroideas Reducción de T3 en un 15% en 24 h
Yodo: solución saturada de Ioduro potásico (SSKI) o lugol 5%	SSKI 5 gotas/6 h (250 mg/6 h) v.o Lugol 30 gotas (250 mg)/8 h v.o	Bloquea la síntesis y liberación de hormonas tiroideas. Administrar 1-2 h después del inicio del tratamiento antitiroideo
Glucocorticoides	Hidrocortisona 300 mg i.v., seguido de 100 mg/6-8 h i.v o Dexametasona 4 mg/6 h i.v	Inhiben conversión periférica de T4 en T3. No disponible en la mayoría de los países
Contrastes yodados	Ipodato sódico/ácido iopanoico 1-2 g cada 24 h	Inhiben conversión periférica de T4 en T3. No disponible en la mayoría de los países
Bloqueadores betaadrenérgicos	Propranolol Vía oral o sonda nasogástrica: 60 a 80 mg/4-6 h Vía intravenosa: 0,5- 1 mg durante 10 minutos Esmolol i.v Dosis de carga: 500 mcg/kg Dosis de infusión: 50 a 100 mcg/kg por minuto	Eficaz frente a hiperactivación simpática A altas dosis inhiben la conversión de T4 en T3.

i.v.: intravenoso; v.o.: vía oral.

Tabla 1. Medidas de soporte y tratamiento, junto con su mecanismo de acción, utilizado en los pacientes con tormenta tiroidea.

El diagnóstico se basa en la presencia de sintomatología potencialmente mortal (hipertermia, disfunción cardiovascular, alteración del nivel de conciencia) en un paciente con evidencia bioquímica de hipertiroidismo.

En cuanto a la valoración de la severidad de las manifestaciones clínicas del cuadro, una de las escalas más utilizadas es la de Burch y Wartofsky, de manera que una puntuación de 45 o mayor es altamente sugestiva de tormenta tiroidea, mientras que una puntuación por debajo de 25 la hace improbable.

Una puntuación entre 25 y 44 sugiere riesgo de tormenta inminente.

Por otra parte, será preciso realizar el diagnóstico del factor precipitante^{1,4,5}.

El tratamiento se basa en la reducción de la síntesis y secreción de hormonas tiroideas, junto a medidas dirigidas a reducir su acción a nivel periférico, tratamiento de los efectos sistémicos, así como del factor precipitante.

Debido a su alta mortalidad, precisa de medidas de soporte vital en una UCI^{1,4,5}.

El régimen terapéutico (**tabla 1**) consiste en el uso de tionamidas, glucocorticoides, soluciones saturadas de yoduro potásico, betabloqueadores y secuestradores de ácidos biliares.

En caso de tirotoxicosis refractaria a tratamiento médico puede realizarse plasmáferesis terapéutica para una rápida disminución de hormonas tiroideas en plasma^{1,4,5}.

Tras estabilización clínica y hemodinámica, el paciente puede precisar intervención quirúrgica mediante tiroidectomía total; o médica mediante ablación con yodo radiactivo^{1,4,5}.

Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso y la identidad de la paciente ha sido mantenida en el anonimato a lo largo del informe.

Bibliografía

1. Cabañas-Durán M, Blanco Carrera C, Lallena Pérez S, Rodríguez Troyano MJ. Protocolo diagnóstico y tratamiento de la tormenta tiroidea. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2020; 13(13): 742-746. doi: <https://doi.org/10.1016/j.med.2020.07.005> (último acceso dic. 2024).
2. Schubert L, Bricaire L, Groussin L. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2021; 82(3-4): 163-166. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.04.009> (último acceso dic. 2024).
3. Ozcan EE, Dogdus M, Yilancioglu RY, Adiyaman SC, Turan OE. Invasive heart rate control as a salvage therapy in amiodarone-induced thyroid storm. *Medeni Med J*. 2022; 37(1): 119-122. doi: <https://doi.org/10.4274/MMJ.galenos.2022.55453> (último acceso dic. 2024).
4. Villacís-Uyaguari C, Torres D. 2023. Tormenta tiroidea, una emergencia endocrina. *Directrices actualizadas de su manejo. INSPILIP*. 2023; 7(22): 1-19. doi: <https://doi.org/10.31790/inspilip.v7i22.423> (último acceso dic. 2024).
5. De Almeida R, McCalmon S, Cabandugama PK. Clinical review and update on the management of thyroid storm. *Mo Med*. 2022; 119(4): 366-371. Accesible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9462913/pdf/ms119_p0366.pdf (último acceso dic. 2024).